

微少変化ネフローゼ症候群 (MCNS) における外来抗原に対する免疫応答性と遺伝との関係

堺 薫、林 三樹夫、佐藤敬以子、大久保総一郎、渋谷 真一

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。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が指摘された。ネフローゼ免疫異常はHLA Class IIのタイピングから、より近接した情報が得られることを示唆する成績を得た。

CD₃抗体、DQw抗原、DRw8-DQw1 haplotype 保有ネフローゼ症例

〔はじめに〕

Tリンパ球を認識するCD₃抗体は、抗原認識部位であるTリンパ球レセプターに結合する。さらに結合したCD₃抗体は、特異抗原刺激と同じ経路を介しTリンパ球を活性化すると考えられる。

特発性ネフローゼ症候群患者 (INS) の免疫学的異常を、患者リンパ球のCD₃抗体 (OKT₃抗体、Leu₄抗体) に対する応答性の面から検討し、さらに遺伝的背景との相関について検討した。

I 特発性ネフローゼ症候群リンパ球のCD₃抗体に対する免疫応答

i) 方法

比重遠心法で得た単核球10⁵個を0.18mlの5%FCS-RPMIに浮遊させ96穴Uプレートに添加、ここにCD₃抗体 (OKT₃抗体、Leu₄抗体) を最終濃度10ng/mlになるよう加え、3日間培養した。リンパ球の増殖は、³H-thymidinの取り込みで判定し、結果はCD₃添加dpm/CD₃無添加dpmのStim-

ulationIndex (SI) で表現した。

ii) 結果 (図1)

健常人 (n = 20) のOKT₃抗体に対する応答はSI 3.94 ± 2.23であった。INS (n = 19; 病期を問わない) のOKT₃抗体に対する反応は、SIで5.28 ± 3.82であった。INS再発例にはOKT₃抗体に対する免疫応答の低下を認めたが、SIが1以下を示す無応答例は1例と僅かであった。

一方、Leu₄抗体に対する免疫応答は、健常人およびINS群ともにSI値が極端に低い無応答者が存在した。すなわち、Leu₄抗体応答群と無応答群の2群に分けることができ、両群間のCut off値はCumulative curve (図2) 解析よりSI 1.5であった。INS患者における無応答の頻度は72.0%であり、健常者の55.6%に比較して高い傾向を認めた。INS病期別の検討では、4名のINS例再発時、すべてが無応答であった。

Leu₄抗体による免疫応答は、抗原呈示細胞であるマクロファージのFcγ₁レセプターを介

新潟大学医学部小児科学教室

Kaoru Sakai, Mikio Hayashi, Keiko Satoh, Soh-ichiroh Ohkubo, Shinichi Sibuki
Niigata University School of Medicine

し起こるとされる。一般に、Leu₄無応答はFcγ₁レセプターの欠如に起因すると考えられており、INSに高頻度に認められたLeu₄無応答は、1つにはマクロファージ側にその要因があると考えられた。

II INS患者Leu₄無応答におけるT細胞の関与について

INS患者のLeu₄無応答が、マクロファージ以外の因子、すなわちリンパ球側に起因しているか否かを検討した。

T細胞の増殖反応は、免疫促進と抑制の2つの因子から調節されると考えられる。INS患者に見られるLeu₄無応答例の一部は(図3の●印で示したごとく)、CD₈陽性T細胞を除去することで応答性を回復した。一方非INS例では、この操作を加えても免疫応答性に変化は認められなかった。このことから、INS患者のLeu₄無応答の一部にはサプレッサーT細胞が関与していることが推定された。

III INS患者Leu₄無応答とHLA特にclass II抗原との係わりについて

アトピー性疾患、日本住血吸虫症などにおいて、外来抗原に対する免疫応答が、HLA特にclass II抗原と相関することが知られている。INS患者に認められたLeu₄無応答とHLA class II抗原との関連を検討した。

表1に示したごとくINS患者無応答例の71.4%がDQw1を保有した。一方、応答例では16.7%にのみDQw1陽性であった。統計学的優位差は認めなかったものの、INS患者のLeu₄無応答は特定のDQw抗原と関連した。DQw抗原は、サプレッサー遺伝子に対応すると言われる。IIの項で得られた結果を合わせ考えると、INSの免疫応答の低下が、I_s遺伝子と関連することが推定された。

さらにDR抗原とLeu₄無応答との関連について検討すると、DR4およびDRw8保有例に無応答が多い傾向が認められた。

先きのべたDQw1とDR抗原との組み合わせでみると、表2で示したごとくINS無応答者

の約1/3がDRw8-DQw1を保有していた。一方、応答者にはDRw8-DQw1は存在しなかった。

IV INSにおけるDRw8-DQw1の出現頻度

表3に示したごとく、DRw8-DRw1の保有率は非INS家系の6.2%に比べINSでは19.5%と高い傾向を認めた。

以上より、INS患者にみられる免疫低応答に特定のclass II抗原が関連していることが、推定された。

Fig. 1

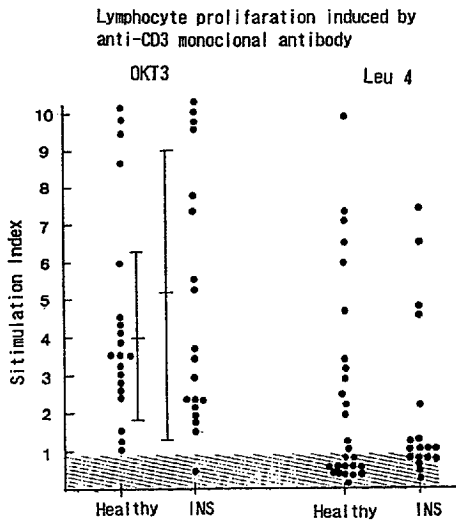


Fig. 3

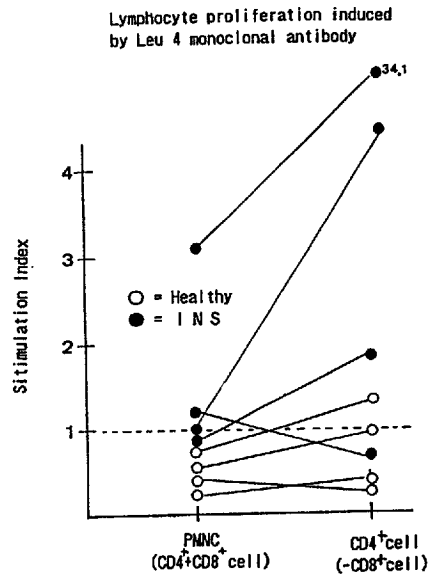


Fig. 2

Cumulative distribution frequency of lymphocyte proliferation induced by Leu-4 monoclonal antibody

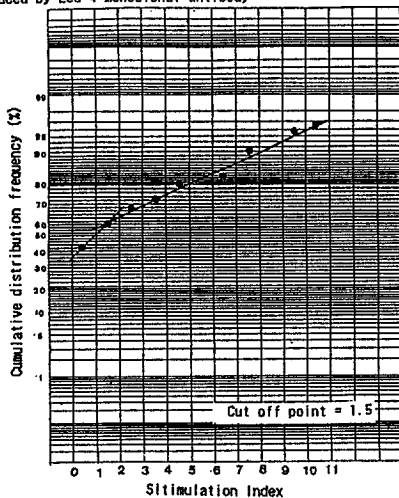


Table 1

INSリンパ球のLeu 4 モノクロナール抗体に対する免疫応答とHLA-DQ locusの関係

	non-responder (n=14)	responder (n=6)
D Q w 1	71.4% (10/14)	16.7% (1/6)
D Q w 3	35.7% (5/14)	66.6% (4/6)

Table 2

リンパ球のLeu 4モノクロナール抗体に対する免疫応答とDRw 8-DQw 1の関係

	non-responder	responder
INS患者の DRw8-DQw1陽性率	5/14(35.7%)	0/5(0%)
全体の DRw8-DQw1陽性率	6/23(26.1%)	1/9(11.1%)

Table 3

INS患者におけるDRw8-DQw1の頻度

INS	非INS
15/77 家系 (19.5%)	10/160 家系 (6.2%)



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



特発性ネフローゼ症候群のリンパ球が CD3 抗体、特に Lcu4 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レッサーT 細胞の異常が関与していることを認めた。さらに Lcu4 無応答は HLAClass 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が指摘された。ネフローゼ免疫異常は HLAClass のダイビングから、より近接した情報が得られることを示唆する成績を得た。