

# IgA 腎炎の進行因子としての凝固線溶系

吉岡 加寿夫, 竹村 司, 綾 直文,  
赤野 則久, 宮本 博介, 牧 淳

要約: 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た。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。また、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。

見出し語: IgA腎炎, 安定化フィブリン, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor

## 1. 緒言

実験的に作成された腎炎,あるいはヒトの腎炎の進展に凝固線溶系が関与していることが知られている。糸球体上へのフィブリノーゲン/フィブリン関連抗原(以下, FRA)や凝固因子の沈着と組織変化とが相関するという成績や,抗凝固剤の投与が動物での腎炎の進行を抑制したという報告がある<sup>1)</sup>。腎組織上での凝固機転の活性化は,従来,抗フィブリノーゲン血清を用いてFRAの沈着を証明することにより証拠づけられていたが,この抗血清はフィブリンのみならずフィブリノーゲンやそれらの分解産物とも反応するため,十分な凝固の証明法とはいえないことが指摘されていた。最近,安定化フィブリン(以下, XFb)とその分解産物とのみ反応し,フィブリノーゲンとは結合しないモノクロナール抗体が開発された<sup>2)</sup>ので,我々はそれを用いて腎組織を蛍光抗体法や免疫電顕で染色,観察し,糸球体上へのXFbの沈着が各種の糸球体疾患でみられることを報告した<sup>3)</sup>。

この研究では, IgA腎炎症例の腎組織にお

けるXFbの沈着を観察し,腎組織所見や臨床検査成績と対比した。また, XFbの沈着と,線溶系因子であるtissue-plasminogen activator(以下, t-PA)およびその阻害因子であるplasminogen activator inhibitor (PAI)についても検討した。

## 2. 対象と方法

### 1) 組織

IgA腎炎と診断した計48人の患者(年齢, 3-18歳)の腎生検組織を用いた。また, 紫斑病性腎炎計20例,メサンギウム増殖性(非IgA)腎炎10例についても観察した。また,腎結石,腎外傷,腎腫瘍の診断のもとに手術をうけた患者より採取された腎組織で光顕,蛍光抗体法所見に異常のないものを正常腎組織として使用した。

### 2) 抗体

以下に述べる抗体を用いた。XFb: monoclonal抗体DD3B 6/22(MAbCO社), t-PA: polyclonal抗体(ウサギ抗血清, 本学第2生理学教室松尾教授より提供), monoclonal

近畿大学医学部小児科

抗体 (PAM2, Biopool 社), PAI-1: monoclonal 抗体 (MAI 11, 12, Biopool 社), PAI-2: MAI 21 (Biopool 社)。また, 二次抗体として, FITC ないし peroxidase 標識のヤギ抗マウス IgG, ヤギ抗ウサギ IgG を正常ヒト血漿で吸収して使用した。

### 3) 染色

上記の抗体を用いて, 蛍光抗体間接法で XFb, t-PA, PAI を観察した。また, これらの局在をより詳細に明らかにするために一部の症例において peroxidase 染色による免疫電顕を施行した。これらの方法の手順についてはすでに発表した通りである<sup>3, 4)</sup>。

### 4) 統計処理

Wilcoxon, Kruskal-Wallis H-test によった。

## 3. 成績

1) 蛍光抗体法による観察で, XFb は IgA 腎炎 48 例中の 27 例 (56%) の糸球体上で陽性であった (図 1)。XFb は糸球体係蹄に沿って, また, メサンギウム領域に沈着していた。XFb の糸球体上への沈着は, 紫斑病性腎炎の 15/20 例 (75%) でも認められたが, 非 IgA 腎炎や正常腎組織ではいずれも陰性であった。免疫電顕での観察では, XFb は糸球体係蹄壁に沿った部位や内皮細胞直下, メサンギウム内に存在した (図 2)。

2) XFb の糸球体上への沈着と光顕での腎病理所見や臨床検査成績との対比を IgA 腎炎例においてしたところ, メサンギウム増殖と XFb の沈着との間に有意の正相関 ( $p=0.01$ , 図 3) がみられた。また, XFb と蛋白尿とは弱い相関性 ( $p=0.1$ ) を示した。腎機能低下例は 4 例あったが, そのいずれにても XFb は陽性であった。そのほか, 半月体形成, 硝子化糸球体の頻度, 尿管・間質の変化と XFb 沈着とはいずれも関連がなかった。

### 3) t-PA, PAI

正常腎組織では, t-PA は糸球体係蹄内腔

に沿って弱く存在し, また, PAI は糸球体内皮細胞と peritubular capillary に表出されていた。IgA 腎炎では, t-PA, PAI は種々の染色強度を示したが, XFb 沈着の強いもので, t-PA, PAI とともに強く表出されている傾向があった。

## 4. 考察

最近, Whitaker ら<sup>2)</sup> によって, XFb およびその分解産物とのみ反応し, フィブリノーゲンあるいはその分解産物とは結合しない抗体が開発され, この抗体を用いることによって, 組織上での凝固の活性化をより直接的に証明することが可能になった。今回の検討で XFb は IgA 腎炎や紫斑病性腎炎で高率に沈着していることが明らかになった。XFb は糸球体係蹄の内皮下を主として, またメサンギウム領域にも存在した。XFb 沈着のメカニズムとしては, 我々がすでに報告しているごとく<sup>3)</sup>, XFb は von Willebrand 因子と解離して沈着しているので内因系の凝固の cascade によるものとは考え難く, XFb が IgG や IgA の沈着としばしば一致する<sup>3)</sup> ことから, 免疫複体の関与が考えられる。免疫複体によって活性化された補体成分が糸球体基底膜を障害し, 基底膜成分である collagen が循環血に露出され, その結果として第Ⅻ因子が活性化されて XFb を生じる可能性がある。

IgA 腎炎で, XFb の沈着がメサンギウム増殖の程度と相関した。メサンギウムは形成された XFb の処理機能を有していると考えられるが, この XFb の沈着がメサンギウムの増殖, さらにはメサンギウムの機能障害, ひいては蛋白尿の出現に関連しているのではなからうか。

フィブリンの処理に線溶系の役割はきわめて重要であると考えられる。今回, IgA 腎炎例において XFb 陽性例に強い t-PA と PAI の表出が認められたことは興味深い所見である。凝固の活性化に引き続いて, 糸球体局所で線溶系因子の動員が起っているものと我々は解釈して

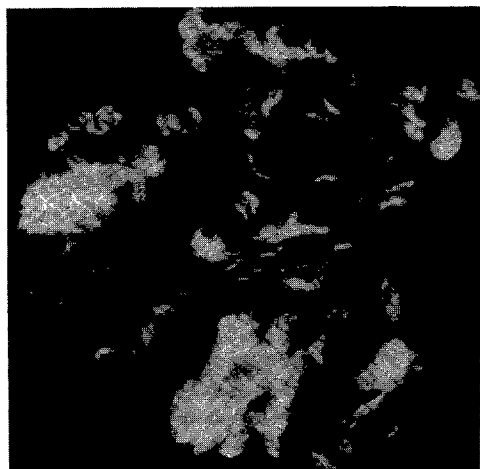


図1 糸球体へのXFbの沈着

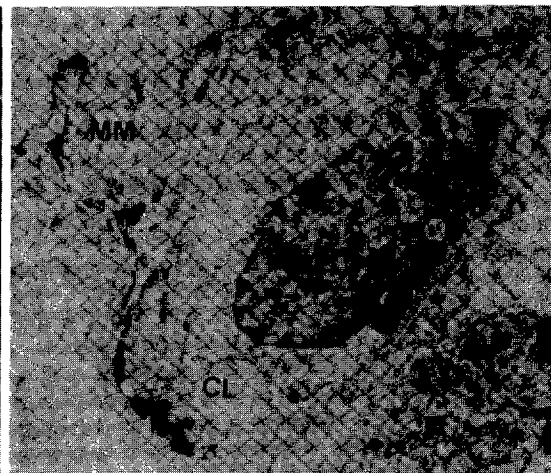


図2 免疫電顕によるXFbの観察

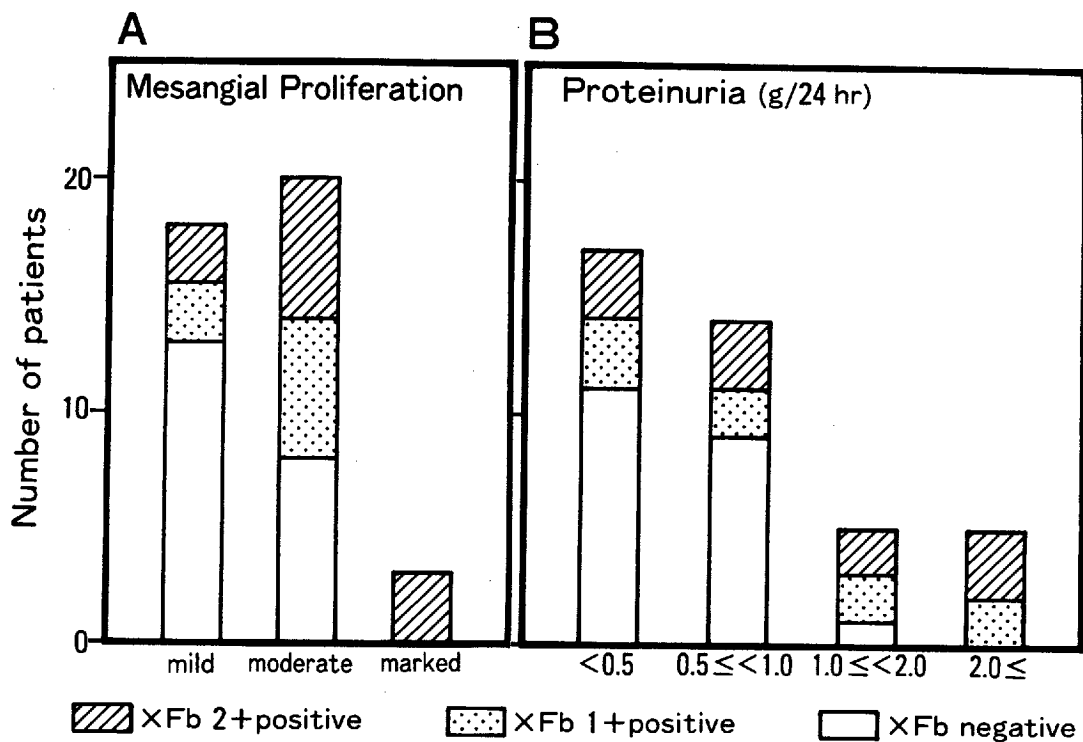


図3 IgA腎炎におけるXFbの沈着とメサンギウム増殖(A)あるいは蛋白尿(B)との関連性

いるが、これらの因子のより詳細な局在の分析を含めて、さらに今後の検討が必要と思われる。

## 5. 文 献

- 1) Vassalli P, McCluskey RT: The pathogenetic role of the coagulation process in glomerular diseases of immunological origin. *Adv Nephrol*, 1:47-63, 1971
- 2) Whitaker AN, Elms Mj, Masci P, Bundesen PG, Rylatt DB: Measurement of cross-linked fibrin derivatives in plasma: An immunoassay using monoclonal antibodies. *J Clin Pathol*, 37: 882-887, 1984
- 3) Takamura 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
- 4) Yoshioka K, Takamura 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



## 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



要約: 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た。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、それはメサングウム増殖の強さと相関した。また、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。