

# 糸球体腎炎における I 型コラーゲンの糸球体内分布： III型コラーゲンとの比較

## 小児腎疾患の進行阻止に関する研究 進行阻止に関する免疫・遺伝・病態生化学的研究

吉岡加寿夫，東田万智，竹村 司，赤野則久，松原和則，牧 淳

各種糸球体腎炎において，I型コラーゲンの糸球体内局在をモノクローナル抗体を用いて観察し，III型コラーゲンの局在と比較した。I型コラーゲンは，細胞・線維性，あるいは線維性半月体と，硝子化糸球体内にしばしば認められ，その染色性は間質よりも強い陽性を示した。また，III型コラーゲンと共に存在していた。I型コラーゲンは，メサンギウム領域にも認められ，それはとくに，IgA腎炎のメサンギウム基質の増加している例で明らかであった。しかし，III型コラーゲンと比較すると，頻度は低く，また，少量であった。

I型コラーゲンは，III型コラーゲンとともに糸球体の fibro-sclerotic な過程に関与していると考えられる。

### 糸球体腎炎，間質型コラーゲン

#### 1. 緒言

近年，糸球体硬化や硝子化の過程における細胞外基質成分の量的ならびに質的変化が注目されている。我々は，先に間質型コラーゲンの1つであるIII型コラーゲンが，各種腎炎でメサンギウム領域や半月体，硝子化糸球体内にしばしば認められることを報告した<sup>1)</sup>この研究では，もう1つの間質型コラーゲンであるI型コラーゲンの糸球体内局在を観察し，各種腎疾患における糸球体障害との関連を検討した。また，III型コラーゲンとの比較を行なった。

#### 2. 対象と方法

##### 1) 抗体

I型およびIII型コラーゲンに対するモノクローナル抗体は，和歌山医大病理，大島章教授より供与されたもの<sup>1),2)</sup>を使用した。この抗体を用いて，蛍光抗体間接法，および免疫電顕（金コロイド法）にてI型，III型コラーゲンの局在を観察した。

##### 2) 対象

腎疾患患者 68 例で，その内訳は IgA 腎炎 26 例，メサンギウム増殖性(non-IgA)腎炎 20 例，微小変化群ネフローゼ 14 例，巣状糸球体硬化症 2 例，逆流腎症 2 例，膜性増殖性腎

炎 2 例，溶血性尿毒症症候群 1 例，急速進行性腎炎 1 例である。また，腎外傷，腎腫瘍，腎結石で摘出された腎組織のうち，光顕と蛍光抗体法にて異常の認められなかった 4 症例を正常腎として使用した。

#### 3. 成績（表 1）

正常腎組織の観察では，I型，III型コラーゲンともに糸球体内には観察されず，腎間質と血管にのみ認められた。間質ではIII型コラーゲンの方が強い染色性を示した。半月体では，細胞・線維性で小さいものから，線維性のものまでI型，III型コラーゲンがともに観察された（図 1）。I型コラーゲンの半月体での染色性は間質よりも強い傾向にあった。硝子化糸球体でも，I型およびIII型がしばしば陽性を示した。連続切片での観察で，半月体や硝子化糸球体中では，I型コラーゲンは常にIII型コラーゲンとともに認められた。メサンギウム内では，IgA腎炎のとくにメサンギウム基質が高度増殖を示す例に間質型コラーゲン，特にIII型の陽性頻度が高く，III型の陽性例は 68 例中 23 例であり，そのうちの 12 例でI型もともに陽性を示し，残り 11 例ではIII型のみ陽性であった（図 2）。I型のみ陽性例はな

近畿大学医学部小児科

Kazuo Yoshioka, Machi Tohda, Tsukasa Takemura, Norihisa Akano,  
Kazunori Matsubara, Sunao Maki

Department of Pediatrics, Kinki University School of Medicine

かった。I型、およびⅢ型ともに陽性の例は、糸球体の硝子化や半月体を伴う症例に多くみられる傾向があった。また、これらでのI型コラーゲン染色性はfocalでかつsegmentalな分布を示し、量的にも少なかった。

金コロイド法による免疫電顕での観察を、膜性増殖性腎炎2例、急速進行性腎炎1例、の計3例において行なった。膜性増殖性腎炎においてメサンギウムmatrix内にI型、Ⅲ型コラーゲンがともに陽性であった。染色性はⅢ型優位を示した。他の症例においては、間質、半月体、硝子化糸球体に存在する線維様構造物が陽性を示した。

#### 4. 考察

我々が先の研究で述べたごとく<sup>3)</sup>、糸球体の器質化には正常な状態で糸球体に存在する細胞外基質—IV型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン、等—がきわめて重要な役割を果たしているが、それに加えて、正常では糸球体中に見られない間質型コラーゲンの役割も無視できないと考えられる。I型コラーゲンは太い径(直径60nm以上)を有する線維を形成して、組織のfibrosisに強く関与する間質型コラーゲンである。このコラーゲンが腎疾患での糸球体、硝子化糸球体、メサンギウム領域に糸球体の器質化に寄与していることが、この研究で明らかになった。しかし、もう1つの間質型コラーゲンであるⅢ型コラーゲンと比較すると、その出現頻度においても(とくにメサンギウム領域において)、また、量的にも少ないものであった。

メサンギウムになぜ間質型コラーゲンが出現するのかは現在不明であるが、可能性としては、間質からの流入とメサンギウム細胞による合成とが考えられる。今後、in situ hybridizationやコラーゲン合成酵素の発現の有無等を検索することによってこの由来を明らかにしていく必要がある。

#### 5. 文献

- 1) Yoshioka K, Takemura T, Tohda M, Akano N, Miyamoto H, Ooshima A, Maki S: Glomerular localization of type III collagen in human kidney disease. *Kidney Int* 1989; 35: 1203-1211.
- 2) Ooshima A, Wakasaki H, Muragaki Y: Production of monoclonal antibody to human type I collagen; immunohistochemical localization in human tissue. *Virchows Archiv A Pathol Anat*, in press.
- 3) Yoshioka K, Takemura T, Matsubara K, Miyamoto H, Akano N, Maki S. Immunohistochemical studies of reflux nephropathy: The role of extracellular matrix, membrane attack complex and immune cells in glomerular sclerosis. *Am J Pathol* 1987; 129: 223-231.

図 1

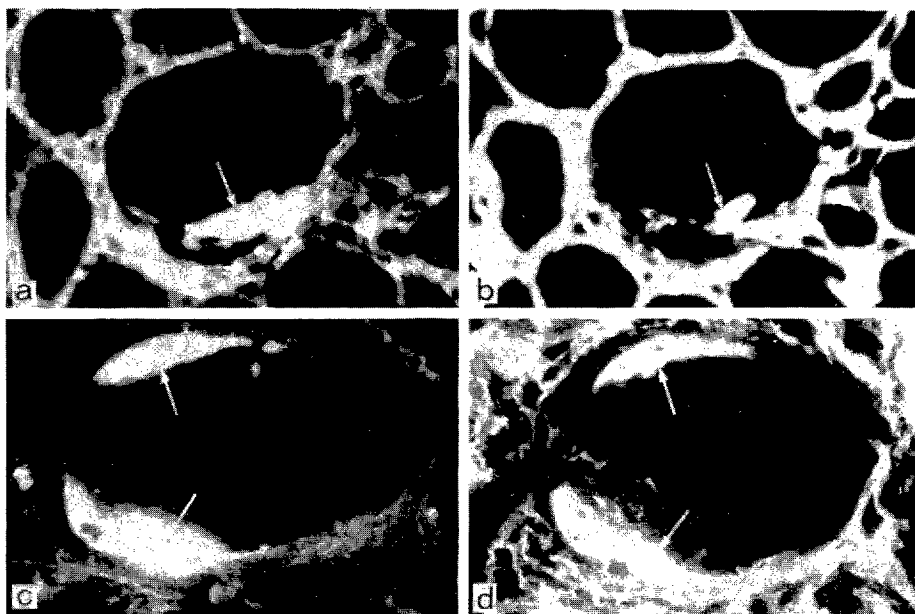


図 2

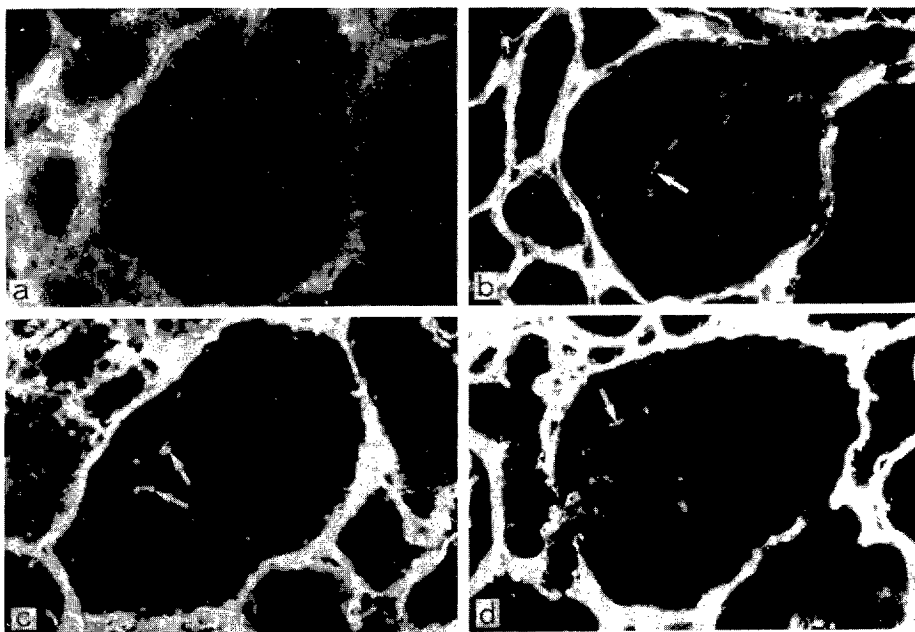


図 1. 蛍光抗体法による半月体 (矢印) 中の I 型 (a, c) と III 型 (b, d) コラーゲンの観察。  
IgA 腎炎 (a, b) と、急速進行性腎炎 (c, d) において連続切片を染色したもの

図 2. メサンギウム領域の I 型および III 型コラーゲンの観察。

IgA 腎炎 (a, b) と膜性増殖性腎炎 (c, d) で I 型コラーゲン (a, c) と III 型コラーゲン (b, d) を蛍光抗体法で染色したもので、III 型コラーゲンは b, d (矢印) とともに認められるが、I 型コラーゲンは a では陰性、c では少量ながら陽性 (矢印) を示している。

表1. 各種腎炎におけるI型(I), III型(III)コラーゲンの糸球体内局在

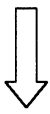
Disease	Mesangial matrix increase	No. of patients I (+)/total	Localization					
			Mesangium		Crescents *		Sclerosed glomeruli *	
			I (+)	III (+)	I (+)	III (+)	I (+)	III (+)
IgA nephritis	+	0/5	0	0	0/0	0/0	0/0	0/0
	++	2/13	2	4	2/3	2/3	1/1	1/1
	+++	6/8	6	7	3/5	3/5	1/2	1/2
Mesangial proliferative GN without NS	+	0/4	0	0	0/0	0/0	0/0	0/0
	++	1/12	0	3	0/0	0/0	1/2	1/2
with NS	++	0/4	0	1	0/0	0/0	0/1	0/1
Minimal change	NS	0/14	0	2	0/0	0/0	0/0	0/0
Focal glomerular sclerosis		1/2	1	1	0/0	0/0	0/0	0/0
Reflux nephropathy		1/2	1	2	0/0	0/0	1/2	1/2
Membranoproliferative GN		1/2	1	2	0/0	0/0	0/1	0/1
HUS		0/1	0	0	0/0	0/0	0/0	0/0
Rapidly progressive GN		1/1	1	1	1/1	1/1	1/1	1/1
Total		13/68	12	23	6/9	6/9	5/10	5/10

\* 光顕で半月体, 硝子化糸球体が認められた症例のうち, 蛍光抗体法でI型, III型コラーゲンが半月体, 硝子化糸球体に陽性であった症例数を示す。



## 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



各種糸球体腎炎において、Ⅲ型コラーゲンの糸球体内局在をモノクローナル抗体を用いて観察し、Ⅰ型コラーゲンの局在と比較した。Ⅰ型コラーゲンは、細胞・線維性、あるいは線維性半月体と、硝子化糸球体内にしばしば認められ、その染色性は間質よりも強い陽性を示した。また、Ⅲ型コラーゲンと共に存在していた。Ⅲ型コラーゲンは、メサンギウム領域にも認められ、それはとくに、IgA 腎炎のメサンギウム基質の増加している例で明らかであった。しかし、Ⅲ型コラーゲンと比較すると、頻度は低く、また、少量であった。

Ⅰ型コラーゲンは、Ⅲ型コラーゲンとともに糸球体の fibro-sclerotic な過程に関与していると考えられる。