

氏名(本籍)	やまがたくにひろ (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第711号
学位授与年月日	平成3年9月30日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Heymann腎炎における免疫複合体の糸球体係蹄壁への沈着様式の検討 (Dissertation形式)
主査	筑波大学教授 医学博士 河野邦雄
副査	筑波大学教授 医学博士 田村昇
副査	筑波大学教授 医学博士 中井利昭
副査	筑波大学教授 医学博士 林浩一郎
副査	筑波大学教授 医学博士 林英生

論文の要旨

<目的>

ネフローゼ症候群を呈する原因疾患の一つである膜性腎症の原因と病態生理を明らかにすることを目的とする。膜性腎症は糸球体の基底膜に免疫複合体の微細粒沈着をみることを特徴とするが、腎粥を抗原とする実験的Heymann腎炎にみられる変化が極めてこれに類似する。本研究は、この点に注目してHeymann腎炎を実験モデルに検討を試み、膜性腎症の原因を探ろうとするものである。

<方法>

- 1) 正常Wister系ラット腎を用いメッシュ濾過法による尿細管上皮細胞を糸球体より分別し、プロナーゼEで処理後、ゲル濾過にて α 、 β 、 γ 画分を分けた。
- 2) 家兔抗 β と抗 γ 抗体をそれぞれ2mlずつ静注し、受身Heymann腎炎を作成した。また同種ラットの腎粥とFreund's complete adjuvantの混合液0.5mlを腹腔内に2週おきに7回投与し古典的Heymann腎炎を作成した。
- 3) 左腎動脈に挿入したカニューレよりPBSを灌流して血液を完全に洗い流した後、5倍希釈の家兔抗 β と抗 γ 抗体を5mlずつ連続灌流し、免疫複合体の糸球体基底膜への沈着様式を検討した。
- 4) それぞれの実験より得られた標本は組織学的または免疫組織化学的検討を加えた。

<結果>

- 1) Heymann腎炎の起因抗原として、 α 、 β 、 γ の3種類の分子量の異なる糖蛋白が分離され、SDS-PAGEで β は65KD、 γ は35KDとされた。蛍光抗体法により抗 β 抗体は肝、脾、腸、腎糸球体と広い

範囲に反応をみたが、抗 γ 抗体は尿細管の刷子縁にのみ特異的に反応した。

2) 受身Heymann腎炎の特徴である糸球体基底膜への微細顆粒状の抗体沈着は、抗 β 抗体では2時間後に、抗 γ 抗体では6日後に起こった。

3) 腎動脈からの抗 β 抗体の腎灌流で糸球体基底膜に微細顆粒状の沈着をみたが、抗 γ 抗体では沈着は起こらなかった。循環血中には分子量80KDの抗 γ 抗体と反応する抗原が存在した。

4) 腎粥の腹腔内投与により50%のラットに古典的Heymann腎炎の発症をみた。採取した血清抗体は尿細管とのみ反応し、糸球体との反応は認められなかった。しかし、糸球体基底膜に沈着をみた免疫複合体は抗 β および抗 γ 抗体の両方に反応した。

5) 腎炎惹起抗原とされているGP330は抗 β および抗 γ 抗体の両方に反応した。

〈考察と結論〉

Heymann腎炎惹起抗原としてGP600, GP330, GP70など種々の報告があるが、本研究において分離精製された γ 抗原は35KDと最も分子量の小さい抗原であり、刷子縁に局在を示す尿細管固有抗原である。

免疫複合体の糸球体基底膜への沈着様式について、受身Heymann腎炎には抗 β 抗体のように基底膜上に免疫複合体が直接形成される機構と抗 γ 抗体のように循環血中に形成された免疫複合体が二次的に基底膜に沈着する二つの機構の存在が考えられる。古典的Heymann腎炎では、血清中に尿細管に特異的に反応する抗体の増加がみられるところから、 γ 抗原の二次的な沈着機序が主体をなすものと推測される。

審 査 の 要 旨

ネフローゼ症候群の原因の一つである膜性腎症の病因解明のための実験モデルとして、Heymann腎炎が選ばれた。発症因子として抽出された γ 抗原は、分子量が最も小さく、そしてその抗体は尿細管上皮に強い親和性を示す抗体で、循環血中に形成された免疫複合体が糸球体基底膜上に膜性腎症に特徴的な微細粒状の沈着を起こすことを明らかにした。実験モデルで得られたこれらの成果は、ネフローゼ症候群の病因の解明に重要な手がかりを与えるもので、今後のこの領域での研究に示唆を与える価値ある論文である。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。