

氏 名 (本 籍)	おお 　　た 　　よし 　　あき 太 　　田 　　義 　　章 (長野県)
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	博 乙 第 251 号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 60 年 4 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	Immune Complex の腎糸球体内局在に関する研究 — 抗原の荷電の影響について —
主 査	筑波大学教授 医学博士 小 磯 謙 吉
副 査	筑波大学教授 医学博士 小 形 岳 三 郎
副 査	筑波大学教授 医学博士 滝 田 齋
副 査	筑波大学教授 医学博士 田 村 昇
副 査	筑波大学助教授 医学博士 柏 木 平 八 郎

論 文 の 要 旨

(1) 目 的

膜性糸球体腎炎における病理組織学的特徴は免疫複合体 (immune complex, 以下ICと省略) が糸球体上皮下に沈着する所見である。その機序の解明は本疾患の本態を追及する上で極めて重要であり、各方面より研究がなされている。近年IC沈着の機序に関して、糸球体基底膜の荷電やIn situ IC形式が問題にされている。著者はこの点に着目し、荷電を変えた種々の抗原を用いて、マウス受信血清病腎炎において抗原の荷電とICの糸球体内局在との関係を検討し、IC沈着の機序の一端を明らかにせんとした。

(2) 研究方法

実験動物としてC57BLマウスを使用した。抗原にはBovine Serum Albumin (以下BSAと省略) をnative BSAとし、陽荷電(cationic) BSAの作製はHoare and Koshlandの方法、陰荷電(anionic) BSAの作製はKlotzの方法によった。

i) 抗原の分析：各BSAの等電点はPolyacrylamide gel (pH 3.5～9. Ampholliner®) を用い、LKB flatbeded electrofocusing unitで測定した。抗原のsizeは蔗糖濃度勾配超遠心分離法(5～30% linear sucrose density gradient. 100,000G. 24時間) で測定した。

ii) 抗原の血中よりのelimination rate：¹²⁵I標識抗原(6×10⁶CPM) をマウスに静注し、経時的

に採血し、その放射活性を測定した。

iii) 抗原の糸球体内の局在：マウスに各BSA150 μ gを静注し、経時的にト殺し、：蛍光抗体法にてその局在を観察し、検討した。

VI) In situ IC形成の検討：マウスに各BSA150 μ gを静注し、その後経時的に家兔抗BSA-IgG抗体を静注し、6時間後にト殺し、組織学的観察と検討を行った。

(3) 研究成績

i) 抗原の分析：等電点はcationicBSA>9.5, native BSA 4.5~5.0, anionic BSA 3.5~4.6であった。各抗原の大きさはほぼ同一であった。

ii) 抗原の血中よりのelimination rate：native BSAに比して、cationic, anionicBSAは速やかに消失し、24~48時間でほぼ一定となった。

iii) 抗原の腎内局在：cationic BSAは主として静注5分後より糸球体基底膜に沿って線状に存在するが、時間と共にその局在は少なくなり、12時間後には殆んど消失した。一方、他のBSA静注群では糸球体に蛍光所見は認められなかった。

VI) IN situ IC形式：cationic BSA投与5分後に抗BSA抗体を投与した群では主として末梢係蹄壁にlinear~finely granularに抗体が局在し、電顕的にはsubepithelial dense depositsが認められた。抗原投与より抗体投与までの時間が長くなるほど、抗体の局在は少なくなり、48時間後には殆んど認められなくなった。cationic BSAのelimination rateよりして抗原と抗体が血中に同時に存在する時のみ糸球体にICの沈着が認められた。一方native, anionicのICはメサンジウムに局在していた。

(4) 考 案

ICが糸球体に沈着する機序に関してはIn situ IC形式や糸球体基底膜の陰性荷電層が問題となっている。

荷電を変えた抗原がIn situ IC形成にどのように関与するかを検討した結果ではcationic BSAが糸球体基底膜にそってlinearに沈着したが、12時間以内に消失した。これはanionic, native BSAに比べれば長時間であるが、いわゆる“planted antigen”としてIC形成に関与するか問題である。

次に抗原を先行させた後、抗体を投与した実験成績では抗原を先行させても抗体の糸球体への沈着は抗原量に左右され、抗原が血中より消失した時期にはもはや抗体の沈着は認められなかった。このことはいずれの時期においても血中に抗原と抗体が存在し、circulating ICを形成することが必要であることを示唆している。cationic BSAと抗BSA抗体を投与した群では抗体は末梢係蹄壁に沈着するが、anionic, native BSAと群ではメサンジウムに沈着することが確認された。これらの事実より陽性荷電をもつ抗原がそのICを糸球体基底膜の陰性荷電層へと誘導する、あるいは抗原と抗体の反応性を変え、ICが末梢係蹄壁に沈着し易い条件を備えるなどの可能性が考えられる。

(5) 結 語

膜性糸球体腎炎におけるICの糸球体上皮沈着の機序解明のため、荷電を変えた抗原を作製し、

マウス受身血清病腎炎において抗原の荷電がICの糸球体内局在に及ぼす影響とICの沈着機序を検討した。その結果、抗原の荷電はICの糸球体内局在を左右する重要な因子の一つであり、ICの沈着機序はcirculating ICの沈着と推測された。

審 査 の 要 旨

膜性糸球体腎炎において免疫複合体が糸球体上皮下に沈着し、これが本疾患の特徴とされていた。その沈着の機序と局在に関しては未だ十分理解されているとは言い難いのが現状である。著者はこの点を解明するべく、マウス受身血清病腎炎をモデルとして検討を行った。その結果、抗原の荷電がその糸球体内局在を左右する一つの重要な因子であることを発見した。かつ血中で形成されると推定される免疫複合体が糸球体基底膜へ沈着することも併せ報告している。

免疫複合体沈着の機序には基底膜そのものの透過性や免疫複合体の局在態度、複合体のサイズ、親和性、沈降性などが問題となるが、本研究はこれを抗原及び基底膜の荷電の面より明らかにした新知見であり、高い学問的評価が与えられる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。