

氏名(国籍)	サミーナ シャーミン (バングラディシュ)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第3218号		
学位授与年月日	平成15年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	Staphylococcus aureus antigens induce IgA-type glomerulonephritis in Balb/c mice (黄色ブドウ球菌菌体抗原はBalb/cマウスにIgA腎症様の糸球体腎炎を惹起する)		
主査	筑波大学教授	医学博士	長澤俊郎
副査	筑波大学教授	医学博士	林英生
副査	筑波大学助教授	医学博士	長田道夫

### 論文の内容の要旨

#### (目的)

黄色ブドウ球菌は粘膜組織に常在するが、時に病原性を発揮する。我々はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染者において、血清IgA、IgGがポリクローナルに増加する管外性、管内性のメサンギウム増殖をともなうヒトIgA腎症様の腎炎が認められることを既に報告した。本研究では、黄色ブドウ球菌の菌体成分が原因抗原であるかを明らかにするため、黄色ブドウ球菌から得られた抗原をマウスに免疫し、マウスにIgA腎症様の腎炎を惹起可能であるかを検討した。

#### (方法)

Balb/cマウス(Th2優位)、C57BL/6マウス(Th1優位)に黄色ブドウ球菌体成分を Freund の不完全アジュバントと共に週2回、4週間投与し、マウスに糸球体腎炎が惹起されるかを確認した。実験腎炎作成中には血液、尿サンプルを採取し、最終的には腎を取り出し、病理所見および糸球体の増殖と硬化に深く関与するとされるTGF- $\beta$  mRNAの発現を調べた。マウス血清中に存在する抗黄色ブドウ球菌抗体のエピトープを検索するため、黄色ブドウ球菌菌体成分をマウス血清を使用し、ウェスタンブロット法で解析した。

#### (結果)

すべてのBalb/cマウスにIgA、IgG、C3の沈着を伴うメサンギウム増殖性腎炎が認められた。C3の沈着とメサンギウム領域の細胞増殖はC57BL/6マウスでもみられたが、尿所見に変化がみられなかった。黄色ブドウ球菌感染者血清からアフィニティーカラムで精製した抗黄色ブドウ球菌抗体を用い、各マウスの腎臓を免疫染色したところBalb/cマウスでは糸球体内に黄色ブドウ球菌体抗原が認められたが、C57BL/6マウスではみられなかった。ウェスタンブロット法にてBalb/cマウスとC57BL/6マウスが認識している黄色ブドウ球菌抗原を解析したところ、30~35KDaの領域でBalb/cマウス特有のバンドが認められた。さらに、腎炎を起こしたBalb/cマウスの腎臓にはTGF- $\beta$  mRNAが強く発現していた。

#### (考察)

黄色ブドウ球菌体成分をマウスに投与することにより我々はBalb/cマウスの腎糸球体メサンギウム領域にIgA

免疫複合体が沈着し、かつ黄色ブドウ球菌菌体抗原が糸球体内に存在することを免疫組織化学的に証明し、黄色ブドウ球菌菌体成分の内にIgA腎症様の腎炎を惹起する抗原が存在することを強く示唆した。かつ、マウスの系統においてTh2優位とされるBalb/cでは顕性腎炎が発症するTh1優位とされるC57BL/6ではIgAの沈着がなく、抗原も認められないことは、ヒトIgA腎症研究においてもTh2優位と考えられるサイトカインプロファイルがIgA腎症問者で認められる事実と符号する。さらにウェスタンブロット分析で、Balb/cマウス血清中だけに菌体成分中の30～35KDaの抗原と反応する抗体が存在することや、TGF- $\beta$ が強く腎内に発現していることは、黄色ブドウ球菌の病原となる一部の抗原に特異的に反応し、腎炎を発症、進行させてしまう遺伝的素因をBalb/cマウスは有していると考えられる。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

著者提出の論文は黄色ブドウ球菌の菌体抗原（特に30～35KDaのタンパク質）と宿主の遺伝的背景がIgA様腎炎の発症に重要な役割をはたしていることを明らかにした。この結果はヒトIgA腎症様の腎炎の成因を明らかにする重要な知見である。今後のIgA腎症の研究に大いに寄与する研究と評価した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。