

氏 名 (本 籍) ^{なか} 中 ^{むら} 村 ^ひ 日 ^で 出 ^こ 子 (茨城県)

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 博 乙 第 405 号

学 位 授 与 年 月 日 昭和62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 マウス受身血清病腎炎における抗原の化学的修飾による陽性荷電化の影響について

主 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 阿 部 帥

副 査 筑波大学教授 医学博士 上 野 賢 一

副 査 筑波大学教授 医学博士 大 貫 稔

副 査 筑波大学教授 医学博士 河 野 邦 雄

論 文 の 要 旨

(1) 目 的

膜性糸球体腎炎を初めとする免疫複合体 (IC) 型腎炎における IC の糸球体内沈着機序については、循環 IC が沈着するという説と、糸球体基底膜上で免疫複合体が形成されるという説がある。後者の説では、糸球体基底膜 (GBM) に存在する陰性荷電層に陽性荷電抗原がまず結合し、次いでこの抗原に抗体が反応して、局所で IC が形成される、としている。

著者の属する研究グループでは、種々荷電を変えた抗原を用い、この両説の妥当性について実験的に検討してきた。すなわち、抗原が陽性荷電抗原であっても、それよりなる IC が GBM に有効に沈着するには、流血中に抗原と抗体が同時に存在することが必要であること、そしてこの陽性荷電抗原と抗体との反応は低親和性、低沈降性で、形成される IC は小型であることなどを明らかにしている。本研究では、この IC の小型化と GBM への沈着性との関係をより明らかにするため、陽性荷電の程度を変えた数種の抗原を用い、マウス受身血清病腎炎の系において、IC の性質とその糸球体内局在との関係について検討した。

(2) 実験結果

抗原としてウシ血清アルブミン (BSA) を非修飾 (native) BSA として用い、Hoare と Koshland の方法に準拠し、化学的修飾により陽性荷電化し、反応時間を15分、30分、60分、120分と変えて、陽性荷電の程度を4段階に変化させた。抗体としては、家兎に nativeBSA を Freund の完全アジュ

バントとともに3ヶ月間免疫し、抗 nativeBSA 抗体を作製した。この抗体と前述の化学修飾抗原を用い以下のような実験成績を得た。

1) 各抗原の等電点PIは、nativeBSA では4.5であり、反応時間とともに高くなり、120分 cationicBSA では10.25以上となった。また、定量沈降反応より求めた各抗原の抗原価は、抗原のPIの上昇とともに低下した。

2) 抗原抗体反応に及ぼす影響としては、抗原のPIの上昇とともに沈降抗体量は減少し、抗 nativeBSA 抗体との結合力も減弱した。

3) 各ICの大きさは、in vitro, in vivo ともに、nativeBSA よりなるICでは、19Sを中心に分布し、抗原の陽性荷電を高める程小型化し120分 cationicBSA よりなるICは、7Sを中心に分布していた。

4) 各ICの糸球体内局在については、蛍光抗体法所見では、nativeBSA よりなるICはメサンジウムに顆粒状に沈着を認め、抗原の陽性荷電を高める程、メサンジウムへの沈着は減少し、末梢係蹄壁への線状の沈着が明らかとなった。電子顕微鏡所見では、nativeBSA・IC群では、主としてメサンジウム、60分 cationicBSA・IC群では、メサンジウム及びGBM内皮下、120分 cationic・IC群では、GBM内皮下及び上皮下に electron dense deposits を認めた。

(3) 考 察

本研究では、抗原の陽性荷電の程度と抗体との反応性及び形成されるICの性状、それらICの糸球体内局在との関連について検討した。陽性荷電を高める程、抗原の抗原価は小さくなり、抗体との結合力も低下し、ICの沈降性は低下し、形成されたICの大きさは19Sから7Sへと縮小した。これら抗原抗体反応における変化は、化学的修飾により抗原決定基の化学的構造が変化したためと推定される。さらに、免疫組織学的検索により、陽性荷電を持たないICはメサンジウムに沈着したが、抗原の陽性荷電を高めるに従い、ICの分布はメサンジウムより末梢係蹄壁へと移行した。陽性荷電抗原よりなるICが、GBMへ沈着する機序としては、荷電の強さ及びICの大きさの2つの因子が考えられている。Germuthらは、陽性荷電を持たない小型のICを投与することによって、ICがGBMへ沈着すると報告している。小山らの成績では、荷電を持たない小型のICがGBMへ明らかに沈着するには、陽性荷電を持つICに比べ5倍量のICの投与を必要とした。以上より、陽性荷電抗原よりなるICがGBMへ沈着する機序として、抗原の陽性荷電によるGBMの陰性荷電層に対する電氣的誘導力の関与も考えられるが、形成されたICが小型であることがより重要と考えられた。

審 査 の 要 旨

膜性糸球体腎炎は典型的な免疫複合体腎炎であり、血中の小型の免疫複合体が沈着することにより生じると考えられてきた。これに対し、糸球体基底膜に存在する陰性荷電層に陽性荷電の抗原がまず結合し、そのあとその部位で免疫複合体が形成される、という説が近年提唱されてきている。本論文はこの最近の考え方について検討を加えてきた腎研究グループの成果をさらに発展させたものである。すなわち、抗原を化学修飾により陽性荷電化するとともに、抗体との反応性が低下し、形成される免疫複合体は小型化していく。そしてこれらの免疫複合体をマウスに投与すると、免疫複合体の小型化するにつれて、それらの沈着はメサンジウムから糸球体基底膜へと移行していく。これらのことから、著者らは免疫複合体の糸球体基底膜への沈着を決める主因子はその大きさであると推論している。抗原の陽性荷電の程度がどの程度免疫複合体の糸球体基底膜への沈着に関与しているかも明らかにして欲しいところであるが、実験そのものは定量的かつ綿密に行われているのでこれらの成果は十分に評価できる。

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。