

氏 名 (本 籍) ^こ小 ^{ばやし}林 ^{まさ}正 ^き貴 (茨城県)

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 博 乙 第 3 3 0 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 61 年 7 月 31 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 家兔急性血清病腎炎における抗原の荷電の役割について

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 浅 井 克 晏

副 査 筑波大学教授 医学博士 柏 木 平 八 郎

副 査 筑波大学教授 医学博士 橋 本 達 一 郎

副 査 筑波大学助教授 医学博士 深 尾 立

論 文 の 要 旨

〈目 的〉

膜性糸球体腎炎は免疫複合体 (immune complex, 以下IC) の糸球体基底膜上皮下への沈着を特徴とする典型的な免疫複合体腎炎であり, その成因は従来より小型の circulating IC の沈着によると考えられてきた。しかし近年, 糸球体基底膜に陰性荷電層が存在することが明らかになったことから, Vogt らはこの陰性荷電層と陽性荷電物質の電氣的親和性に着目し, 陽性荷電抗原を用いて膜性糸球体腎炎を作成し, この成因は糸球体基底膜にまず抗原が結合し, 次いで局所で抗原抗体反応がおこる, という説を提唱した。

著者らは, 血清病腎炎の系で陽性荷電抗原のもつ役割を検討してきた。まず, マウス受身血清病腎炎の系で陽性荷電抗原とその IC の沈着機序を検討した。その結果, IC は末梢係蹄壁に沈着するが, この反応は抗原と抗体が同時に血中に存在する時にのみ生ずることが明らかとなった。しかも, 陽性荷電抗原に対する抗体の結合性と沈降性はともに非常に低値であり, 形成された IC は小型であった。以上の成績より, 陽性荷電抗原を用いた受身血清病腎炎における末梢係蹄壁への IC 沈着は circulating IC の沈着によると考えられた。

今回は、さらに急性血清病腎炎の系で、陽性荷電抗原で免疫された家兎の抗体、ICの性状、糸球体内局在ならびにその沈着機序を検討した。

〈実験方法〉

HoareとKoshlandの方法で、牛血清アルブミン（以下native BSA）を化学的修飾し等電点を高めた cationic BSA を陽性荷電抗原として用いた。非修飾抗原として native BSA を用いた。家兎を cationic BSA 投与群と native BSA 投与群に分け、各々の抗原を完全フロイントアジュバントとともに免疫した。免疫後14日目、採血と腎生検を行い、その直後に各々の¹²⁵I 標識抗原を静注した。その5分後に採血し、15分後および14日後に腎生検を施行した。抗体の性状は免疫後14日目抗原静注前の血清で検討した。総結合抗体量は Minden と Farr による antigen binding capacity-33法を用いて測定した。親和性は、A B C-33法における抗原希釈効果より測定した。沈降抗体量は定量的沈降反応を用いて測定した。ICの性状は免疫後14日目抗原静注5分後の血清で検討した。ICの大きさは蔗糖密度勾配超遠心分離法にて測定した。腎生検組織は光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、電子顕微鏡を用いて観察した。

〈実験成績〉

cationic BSA 投与群の総結合抗体量、親和性、沈降抗体量は各々 583 ± 437 ($\mu\text{g} \cdot \text{BSA}/\text{ml}$)、 4.06 ± 1.60 (%), 150 ± 149 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) で、native BSA 投与群では各々 1042 ± 550 ($\mu\text{g} \cdot \text{BSA}/\text{ml}$)、 45.7 ± 20.6 (%), 597 ± 272 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) であり、cationic BSA 投与群では抗体の親和性、沈降抗体量が有意に低値を示していた。ICの大きさは、cationic BSA 投与群では7 Sを中心とした小型のものであり、native BSA 投与群では7 Sから19 Sにわたる大きさで存在した。免疫後14日目抗原静注前の腎組織では両群ともにICの沈着は認められなかった。免疫後14日目抗原静注後の腎組織では cationic BSA 投与群では末梢係蹄壁（特に上皮下）にICの沈着を認めた。一方、native BSA 投与群ではメサングウム領域と毛細血管腔内にIC沈着を認めた。

〈考案および結論〉

cationic BSA 投与群では、免疫後14日目の抗原投与前はnative BSA 投与群と同様、ICの沈着は認められなかった。抗体既存下で抗原を静注すると cationic BSA 投与群では末梢係蹄壁にICの沈着を認め、電顕にて上皮下沈着物が観察された。この際の抗体の親和性、沈降性は非常に低値であり、ICの大きさも7 Sを中心とする小型のものであった。この事実より、cationic BSA 投与群におけるICの上皮下沈着は circulating IC 沈着によると考えられた。

cationic BSA 投与群で産生された抗体の結合力、沈降性は、native BSA 投与群のそれに比し有意に低値であった。このような抗体の免疫学的性状の差は cationic BSA と native BSA との抗原の性状の違いによると考えられた。native BSA のカルボキシル基の化学的修飾により作成された cationic BSA は陽性荷電を有するのみならず、この操作により抗原の性状が変化したため、親和性、沈降性の低い抗体を産生させたものと考えられた。

以上のように、抗原の化学的修飾により得られる陽性荷電抗原は、陰性荷電層をもつ糸球体基

底膜と効率よく反応するだけでなく、抗原の性状の変化により親和性、沈降性の低い抗体を産生させ、その結果生じる小型の circulating IC が糸球体基底上皮下に沈着するものと考えられた。

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たものである。その結果、陽性荷電の抗原に対して産生される抗体の結合力と沈降性はいずれも極めて低く、この抗体と抗原の反応によって形成される免疫複合体は小型のものであることが明らかにされた。したがって、抗原として陽性荷電抗原を用いた場合の急性血清病腎炎も、血中に生じた小型の免疫複合体の沈着がその主な原因であろうと推定している。著者はこのあと別の論文において、陽性荷電抗原の長期投与により、用いたすべてのウサギに膜性糸球体腎炎を惹起させることに成功しているが、本論文はこうしたその後の研究の基礎をなすものであり、著者の着実なる努力の成果であると評価できる。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。