

氏 名	かわむらたかひで 川村貴秀
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1765 号
学位授与の日付	平成 13 年 11 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Ultrastructural localization of dominantly increased fibronectin in markedly thickened glomerular basement membrane in selectively mated murine high IgA strain (HIGA mice). (選択的交配により作成された高 IgA 血症マウス (HIGA マウス) の著明に肥厚した糸球体基底膜におけるフィブロネクチンの増加に関する超微細構造的な研究)
論文調査委員	(主 査) 教授 小川 修 教授 坂口 志文 教授 千葉 勉

### 論 文 内 容 の 要 旨

IgA 腎症は日本における慢性腎炎の中でも大多数を占めている疾患である。若年発症者が多くその約30%が腎不全に陥るため、その社会的損失も大きく病態解明が急がれている。このため、数々の動物モデルの開発が試みられているが、慢性に進行する糸球体硬化を呈する本症の特性を体現しているものは未開発であった。その中の候補として ddY マウスがある。本マウスの腎糸球体にはヒトの IgA 腎症に認められるメサンギウム細胞の増殖及び増生と同部位への IgA の強い沈着を認めるが、本マウスは遺伝的に単一ではなく病変発症のばらつきがあり、研究対象としては問題があった。我々はその ddY マウスの中でヒト IgA 腎症に高頻度に認められる高 IgA 血症を呈したマウス同士を20代継交代配して、若年より高 IgA 血症を呈する純系の高 IgA 血症系 ddY マウス (HIGA マウス) を確立した。本マウスは若年より糸球体メサンギウムに強い IgA の沈着を認め、ヒト IgA 腎症と同様の所見であるが、光顕及び電子顕微鏡による観察で、HIGA マウスの腎糸球体内メサンギウム細胞の増殖度はもとの ddY マウスよりむしろ軽度で、基質の増生度は明らかに強く若年より糸球体硬化が進行する IgA 腎症の組織像を呈し、さらに成長因子である TGF- $\beta$  の蛋白および mRNA の腎内での強い発現も明らかにされた。本編はこの HIGA マウスの腎糸球体病変の形態学的及び基質の構成成分についての特徴を ddY マウス及び正常マウスと比較し HIGA マウスでの腎糸球体硬化病変の進行機序の一端を解明した論文である。

HIGA マウスの腎糸球体基底膜は他のマウスに比較して全層で著明に肥厚しているが、中でも、その中層を構成している Lamina densa (LD) と内皮細胞側の Lamina rara interna (LRI) は有意に肥厚しており、加齢により際だっていた。更に基質成分の増生したマウスに特異的に認められる糸球体基底膜結節 (GBM nodule) も増加を認めた。免疫蛍光抗体法による細胞外基質成分の検討を行ったところ HIGA マウスは Fibronectin, Laminin の有意な沈着の増強を認め、I 型及び IV 型コラーゲンの沈着の増強は認められなかった。Pre-embedding 法による金コロイドを用いた免疫電子顕微鏡による観察ではメサンギウム基質内の Electron dense deposit の周囲に Fibronectin の沈着が強く見られ、また、糸球体基底膜には LRI と LD の内皮細胞側に Fibronectin の沈着が元の ddY マウスや正常マウスに比し有意に強く観察された。

以上より HIGA マウスにおける基質増生には Fibronectin と Laminin の関与が中心で、その Fibronectin の局在はメサンギウム細胞内の Electron dense deposit の周囲及び、糸球体基底膜内の内皮細胞側に広がって存在しており、糸球体基底膜内の Fibronectin の大部分はメサンギウム細胞を介して沈着していることが示唆された。

本マウスでは、高 IgA 血症によるメサンギウムへの免疫複合体の沈着を介してか、あるいは本来の基質産生亢進形質により、メサンギウム細胞での TGF- $\beta$  の発現を亢進し、オートクライン、パラクライン的に同細胞からの基質産生、特に Fibronectin, Laminin の産生を促して、これが糸球体基底膜にも伸展、蓄積する事で糸球体硬化に進展する機序が示唆された。

以上の研究は今後のヒト IgA 腎症の糸球体硬化進展機序の解明に強く寄与するものである。

## 論文審査の結果の要旨

ddY マウスのなかからヒト IgA 腎症に高頻度に認められる高 IgA 血症を呈したマウス同士を20代継代交配して、若年より高 IgA 血症を呈する純系のマウス (HIGA マウス) が確立されている。本研究においては IgA 腎症における腎糸球体病変の進行機序を明らかにする目的で、HIGA マウスを用いた超微細構造レベルの免疫組織学的検討がなされた。まず本マウスの糸球体メサンギウムには強い IgA の沈着が認められた。光顕及び電子顕微鏡による観察で、腎糸球体内メサンギウム基質の増生度はもとの ddY マウスより明らかに強く、細胞外基質成分の免疫組織学的検討により Fibronectin, Laminin の有意な沈着の増強が認められた。免疫電顕による観察ではメサンギウム基質内の Electron dense deposit の周囲に Fibronectin の沈着が強くみられ、若年より糸球体硬化が進行する IgA 腎症の組織像を呈していた。また、糸球体基底膜内の Fibronectin の大部分はメサンギウム細胞を介して沈着していることが示唆された。さらに成長因子である TGF- $\beta$  の蛋白および mRNA の腎内での強い発現も明らかにされたことから、これらの基質蛋白の産生が TGF- $\beta$  により促がされてメサンギウムに沈着し、これが基底膜内皮側に侵入していく機序が示された。

以上の研究は IgA 腎症における腎糸球体硬化病変の進行機序の解明に貢献し、腎臓内科学に寄与するところが多い。従って、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成13年10月3日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。