

氏名	かま 鎌	た 田	ただし 正
学位(専攻分野)	博士(医学)		
学位記番号	医博第2287号		
学位授与の日付	平成12年11月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻		
学位論文題目	Increased frequency of surface IgA-positive plasma cells in the intestinal lamina propria and decreased IgA excretion in hyper IgA (HIGA) mice, a murine model of IgA nephropathy with hyperserum IgA (高IgA血症を呈するIgA腎症モデルHIGAマウスにおける消化管粘膜固有層の表面IgA陽性形質細胞頻度の増加と消化管腔内へのIgAの分泌の低下に関する研究)		
論文調査委員	(主査) 教授 千葉 勉 教授 坂口 志文 教授 篠山 重威		

## 論文内容の要旨

ヒトIgA腎症において粘膜免疫の異常の関与が推定されている。そこで、高IgA血症を呈するIgA腎症モデルマウス(HIGAマウス)における腎臓へのIgA沈着への粘膜免疫の関与を検討した。

フローサイトメトリーを用いた解析では、HIGAマウスの小腸粘膜固有層の表面IgA<sup>+</sup>B220<sup>-</sup>細胞数は30週令において10週令の2.7倍の増加を示したが、正常マウスではこのような加齢による増加はみられなかった。

表面IgA<sup>+</sup>B220<sup>-</sup>細胞の性状を解析するためこの細胞集団をセルソーターでソーティングした後、メイ・ギムザ染色あるいは細胞質免疫グロブリン染色を行った。その結果、表面IgA<sup>+</sup>B220<sup>-</sup>細胞は偏在した核と核周明庭を伴う好塩基性の豊富な細胞質を持ち、細胞質に多量のIgAを含んでいた。また小腸粘膜固有層から抽出した単核球において、表面IgA<sup>+</sup>B220<sup>-</sup>細胞数はELISPOTアッセイで測定したIgA産生細胞と有意かつ強く相関し、表面IgA<sup>+</sup>B220<sup>-</sup>細胞がIgAを分泌していることが強く示唆された。以上からマウスの小腸粘膜固有層における表面IgA<sup>+</sup>B220<sup>-</sup>細胞は形質細胞と考えられた。これまで形質細胞の表面マーカーについて未知の点が多いため、IgA陽性形質細胞の表面マーカーを解析したところIgD・CD23・CD5・CD40は陰性、syndecan-1・mac-1は弱陽性、CD38は強陽性であり、CD19については陽性と陰性の異なる細胞集団に分けられた。イムノグロブリン・CD38はこれまでマウスの形質細胞の表面では発現しないとされていたが、以前の報告は骨髓腫細胞や培養細胞の解析に基づいており生理的狀態を反映していない可能性がある。CD19は成熟した形質細胞において陰性とされているためCD19陽性の細胞は分化度のやや低い段階の形質細胞と考えられた。

次にHIGAマウスの小腸にIgA陽性形質細胞が高頻度に存在する機序をみるため、消化管粘膜固有層の単核球における細胞周期を解析した。プロモデオキシウリジンをを用いたIgA陽性形質細胞の細胞周期解析ではHIGAマウスと正常マウスに差は認められなかったため、HIGAマウスの小腸粘膜固有層IgA陽性形質細胞の増加は増殖の亢進や寿命の延長によるものではないことが示唆された。

最後にHIGAマウスの血清IgAの由来を調べる目的で、血清IgAの分子量と腸管へのIgAの分泌量を検討した。HPLCを用いた解析ではモノメリックIgAが優位である正常マウスに対しHIGAマウスではポリメリックIgA優位であった。ポリメリックIgAは主に消化管粘膜で産生されるためHIGAマウスで高値を示す血清IgAの由来は消化管粘膜であることが示唆された。HIGAマウスの腸管内へのIgAの分泌は加齢により有意に低下したが、IgAの分泌に重要なpolymeric immunoglobulin receptorはmRNAレベルでHIGAマウスと正常マウス間に差はなかった。

以上から腸管のIgA産生形質細胞数の増加と腸管腔内へのIgA分泌低下が相乗的にHIGAマウスの高IgA血症に寄与しており、その結果腎臓へのIgA沈着が起こると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

ヒト IgA 腎症患者の約半数で高 IgA 血症を認めるため、腎炎の発症への高 IgA 血症の関与が考えられる。そこで高 IgA 血症を呈する IgA 腎症モデルマウス (HIGA マウス) を用いて腎臓へ IgA が沈着する機序が検討された。

FACS による解析では、HIGA マウスの小腸粘膜固有層の表面 IgA<sup>+</sup>B220<sup>-</sup> 細胞数は30週令において10週令の2.7倍の増加を示した。表面 IgA<sup>+</sup>B220<sup>-</sup> 細胞にメイ・ギムザ染色・細胞質 IgA 染色を行ったところ、形質細胞の形態を示し、細胞質に多量の IgA を含んでいた。以上からマウス小腸粘膜固有層における表面 IgA<sup>+</sup>B220<sup>-</sup> 細胞は形質細胞であることが示された。

次に小腸粘膜固有層 IgA 産生形質細胞の前駆細胞であるパイエル板の IgA 陽性 B 細胞と腹腔内 B-1 細胞の頻度を調べたところ、正常マウスでは加齢と共に前者は不変、後者は低下するのに対し、HIGA マウスでは前者は増加、後者は不変あり、これらの前駆細胞の消化管粘膜への供給の増加が IgA 産生形質細胞の増加に関係していることが示唆された。

また HIGA マウスの腸管内への IgA の分泌は加齢により有意に低下した。

以上から腸管の IgA 産生形質細胞数の増加と腸管腔内への IgA 分泌低下が相乗的に HIGA マウスの高 IgA 血症に寄与しており、その結果腎臓への IgA 沈着が起こることが示された。

以上の研究は IgA 腎症の解明に貢献し、腎臓病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12年10月30日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。