

氏 名	こ ばやし い け い 小 林 い け い
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1810 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 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	Interleukin-12 alters the physicochemical characteristics of serum and glomerular IgA and modifies glycosylation in a ddY mouse strain having high IgA levels (高 IgA 血症純系 ddY マウスにおけるインターロイキン12投与による血清及び腎沈着 IgA の物理化学的性質と糖鎖異常への影響に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 坂 口 志 文 教 授 北 徹

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】 IgA 腎症は慢性糸球体腎炎の中で最も多い疾患であり、その約30%が発症20年後に透析導入に至り、その発症、進展機序の解明が急がれている。本疾患は糸球体に IgA が優位に沈着することを特徴とする。糸球体への IgA 沈着の機序については免疫学的及び非免疫学的機序が考えられているが、その中で本疾患患者の血中 IgA は健常者に比し多量体優位であり、より酸性に荷電していることが指摘されてきた。更に最近では IgA ヒンジ部における O 型糖鎖の異常も判明しており、これらの特異な IgA の物理化学的性質の病態進展への寄与が考えられている。一方、IgA 産生に関してはヘルパー T 細胞の関与が指摘されている。高 IgA 血症 ddY (HIGA) マウスは、若齢より高 IgA 血症を呈し、IgA 沈着を伴ったメサンギウム硬化性病変が加齢とともに増強するなど、硬化進行型ヒト IgA 腎症モデルとして、その有用性が評価されてきた。本マウスのヘルパー T 細胞の特徴として、若齢時には IFN- γ の産生能が高いものの加齢に伴い IL-4 産生能が増強し、Th1 から Th2 へ誘導されることが示唆されている。本研究においては、HIGA マウスに Th1 を誘導するサイトカインである IL-12 を投与し、Th1/Th2 バランスを変えることによる IgA 分子の糖鎖変化を含む物理化学的な性質の変化を観察することにより、IgA 腎症における Th1/Th2 バランス変動を介した IgA 分子の性状変化が考察された。

【方法】 病変の確立している30週令の HIGA マウスに IL-12 を3週間腹腔内投与し、コントロール群と比較検討を行った。尿所見、腎機能、半月体病変、血清及び糸球体 IgA 値、さらには IgA 分子の等電点電気泳動による荷電の測定、HPLC 法による分子量の測定、Lectin binding 法による糖鎖の比較がなされた。

【結果】 両群間で尿所見、腎機能に明らかな有意差は認められなかったが、IL-12 投与群において腎機能がやや増悪していた。IL-12 投与群においては糸球体 IgA 沈着が有意に減少したにも関わらず、半月体の有意な増加を認めた。血清及び糸球体における IgA 量、陰性荷電 IgA 及び多量体 IgA は有意に減少していた。HIGA マウスにおいては他のコントロールマウスよりもシアル酸やガラクトースなどの糖鎖の付着している IgA が減少していたが、IL-12 投与により糖鎖付着の増加が認められた。

【考案】 本モデルの検討から、IL-12 投与はおそらく Th1 への誘導を介して IgA 分子の量的な変化のみならず、糖鎖付着増強を含む質的な変化も示すことが確認された。ヒトとマウスの IgA にはそれぞれ O グリカン及び N グリカン優位という異なった背景があるが、Th1/Th2 バランスを変えることによる IgA 分子への量的及び質的な変化は共通点が多く、IgA 腎症における IgA 沈着の機序を解明するために本マウスモデルを使用することは有用であると考えられた。さらに IgA 沈着が減少したにもかかわらず半月体病変が増加したことは、活動病変誘導には IgA 分子沈着の直接的な関与以外の機序が考えられ、本研究により、あらたな IgA 腎症の病変進展機構解明の糸口が展開された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

IgA 腎症においては、血中 IgA が健常者に比し多量体優位、より酸性へ荷電、また IgA ヒンジ部 O 型糖鎖の異常が判明

しており、特異な IgA の物理化学的性質の病態進展への寄与が考えられている。本研究は高 IgA 血症純系 ddY (HIGA) マウスに IL-12 を投与し、Th1/Th2 バランスを変えることによる IgA の糖鎖変化を含む物理化学的性質の変化を観察することにより、IgA 分子の性状変化、病変への影響について検討したものである。

IL-12 投与群においては腎機能の増悪、半月体の有意な増加を認め、血清及び糸球体 IgA 量、陰性荷電 IgA 及び多量体 IgA は有意に減少していた。HIGA マウスにおいては他のコントロールマウスより糖鎖付着 IgA は減少していたが、IL-12 投与による糖鎖付着の増加を認めた。本モデルの検討から、IL-12 投与はおそらく Th1 への誘導を介して IgA 分子の量的変化のみならず、糖鎖付着増強も含む質的变化も示すことを明らかにした。さらに IgA 沈着の減少にも関わらず半月体病変が増加したことは活動病変誘導に IgA 分子沈着の直接的な関与以外の機序が考えられた。

本研究は、IgA 腎症における IgA 沈着の機序の解明に貢献し、IgA 腎症の活動病変進展機構の究明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15年1月22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。