

氏 名	中 井 庸 二
	なか い よう じ
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	医 博 第 572 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 病 理 系 専 攻
学位論文題目	GENETIC STUDIES OF AUTOIMMUNITY IN NEW ZEALAND MICE Association of Circulating Retroviral gp ⁷⁰ Immune Complex with Proteinuria (New Zealand マウスにおける自己免疫に関する遺伝学的研究, タ ンパク尿と循環性 retroviral gp ⁷⁰ 免疫複合体との関係) (主 査)
論文調査委員	教 授 花 岡 正 男 教 授 井 村 裕 夫 教 授 濱 島 義 博

論 文 内 容 の 要 旨

NZB や NZB×NZW (B/W) F₁ マウスはヒトループス腎炎に極めて類似した免疫複合体型糸球体腎炎を自然発症することが知られている。この New Zealand マウスには T 細胞を特異的に傷害する自己抗体 (Natural thymocytotoxic autoantibody), NTA が出現するが, この NTA を介した suppressor T 細胞機能の異常とループス腎炎原性免疫複合体の産生との関連が注目されている一方, これらマウス病変腎糸球体には, 蛍光抗体法的に免疫グロブリンや補体の沈着と一致してこの NZ マウスに潜在持続感染している xenotropic C 型 RNA 白血病ウイルス (retrovirus) 粒子膜抗原の一つである gp 70 が証明されており gp 70-抗 gp 70 免疫複合体がマウスループス腎炎の発生に関与していることが示唆されている。最近この gp 70 を抗原とした免疫複合体が NZ マウス血中に存在することが証明された。今回我々は NZ マウスの血中 gp 70-抗 gp 70 免疫複合体を検出し, これと腎炎発生との関係を調べるため B/WF₁×NZW 退交配マウスを用いて, 遺伝学的に解析した。又抗 gp 70 抗体産生の機序を同様に遺伝学的に解析した。

＜材料および方法＞ マウスと血清：各月齢の NZB, NZW, B/WF₁, B/WF₁×NZW 退交配マウス(雌)を用いた。抗血清は Rauscher 白血病ウイルス gp 70 に対する特異的抗血清および Friend ウイルス誘発白血病細胞 (WFT-2N) を移植された担癌ラット血清を用いた。血中ウイルス蛋白の分離：gp 70 を多量に含む NZB マウス血清から ConA・Sephrose 4B affinity カラムを用い血清糖蛋白を得た。これを山羊抗 Rauscher gp 70 抗体あるいはラット抗 WFT-2N 抗体結合 Sephrose 4B affinity カラムを用い血清 gp 70 を分離した。Inhibition radioimmunoassay：¹²⁵I 標識 NZBgp 70 と山羊抗 Rauscher gp 70 抗体との結合を被検材料がどの程度 (%) 阻止するかを調べた。超遠心による血清の分画：100μl のマウス血清を 5～20%連続ショ糖密度勾配液 (in PBS, pH7.2) に重層し, 100,000g, 18時間, 4℃において超遠心分画をおこなった。NTA の測定は白井らの細胞傷害試験によった。

＜結果＞ 1. Heavy gp 70 の血中への出現：検索したすべての 10～11カ月齢マウス血清には 7s IgG

より軽い分画に gp70 活性を認めた。NZB および B/WF₁ マウスの大部分に 7S IgG より重い分画に gp70 活性を認めた (heavy gp70)。吸収実験によりこの heavy gp70 は抗体と結合した免疫複合体を形成する抗原と考えられた。2. Heavy gp70 と蛋白尿との関係：B/WF₁×NZW 退交配マウスにおいて 10~11カ月齢血清に heavy gp70 を証明したものは、証明しないものに比し、有意の高頻度で蛋白尿が出現した。3. Heavy gp70, NTA と蛋白尿出現との相互関係：B/WF₁×NZW 退交配マウスで血中 heavy gp70 と NTA の出現には有意の相関があることが示され、heavy gp70 と NTA が共存することにより、蛋白尿出現に対して、発症の時期を促進し、かつ出現率(蛋白尿)を高めることが証明された。4. Heavy gp70 の出現と H-2 complex との関係：Heavy gp70 の出現と NZB マウス側の H-2^d 抗原の存在との間に有意の相関のあることが示された。

〈結論〉 1. (NZB×NZW)F₁×NZW 退交配 マウスを用いた 遺伝学的解析 により血中に出現する retrovirus 粒子膜糖蛋白・gp70 と抗 gp70 抗体による特異的免疫複合体が、ループス腎炎の主たる原因であることを明らかにした。

2. この退交配マウスの系では gp70 免疫複合体の形成は、抗 gp70 抗体の産生を支配する遺伝子に規定されており、しかもこの抗 gp70 抗体の産生亢進が NTA の出現に関連した免疫異常、即ち suppressor T 細胞の機能異常と密接に関連していることが明らかになった。

3. 抗 gp70 抗体産生に関連する遺伝子はマウスの第17染色体上の組織適合抗原-H-2 complex と連鎖して存在することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

ヒト SLE のモデル動物である New Zealand マウス NZB×NZWF₁(B/WF₁) マウスに自然発症するループス腎炎については、免疫複合体がその原因として挙げられていたが、その抗原系や、免疫複合体形成の場については不明な点が多かった。本研究においては、B/WF₁×NZW 退交配マウスを用いることにより、B/WF₁ マウスループス腎炎の原因が、主として血中に出現する retrovirus 粒子膜糖蛋白 gp70 を抗原とした免疫複合体であることが示された。gp70 免疫複合体の形成は、この退交配マウス系では、抗 gp70 抗体産生に関係する NZB 側遺伝子に支配されており、抗 gp70 抗体量は、抑制性Tリンパ球を選択的に障害し、抑制性Tリンパ球機能に影響を及ぼすと考えられるT細胞障害性自然自己抗体価と相関していた。さらに抗 gp70 抗体産生に関係する遺伝子は、NZB マウス第17染色体に存在する H-2Complex と連鎖して存在することが本論文によって初めて証明された。

以上の研究は SLE モデル動物である New Zealand マウスループス腎炎発生機序を明確にしたものであり、今後ヒトループス腎炎発生機序を解明する重要な手掛りを与えたものである。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。