

氏 名	おい 種 だ 田 え 絵 み 美
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2839 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 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	Quantitative trait loci (QTL) analysis reveals a close linkage between the hinge region and trimeric IgA dominance in a high IgA strain (HIGA) of ddY mice. (高 IgA 血症純系 ddY マウスにおける QTL 解析において、ヒンジ領域と IgA 三量体優位性の間に強い関与が認められた。)
論文調査委員	(主 査) 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 小 川 修 教 授 福 原 俊 一

論 文 内 容 の 要 旨

IgA 腎症は糸球体腎炎の中で最もよく見られる病型であり、かつ終末期腎不全の主要な原因の一つとなっている。IgA 腎症の病態の特徴は、IgA の糸球体メサンギウム領域への沈着であり、IgA 沈着の原因として血中 IgA 高値、多量体 IgA 優位等が考えられている。IgA 腎症は、家族内発症がいくつか報告されており、最近30家系の遺伝子解析において、特定の染色体座との連鎖が認められた。一方責任遺伝子は明らかになっていない。

高 IgA 血症純系 ddY マウス (HIGA マウス) は、従来高 IgA 血症と高 IgA 沈着性腎症を起こすモデルとして使用されてきた非純系の ddY マウスを高 IgA 血症を指標に20代選択交配することにより純系化したマウスであり、血清における IgA 高値、多量体 IgA 優位、IgA 沈着を伴ったメサンギウム増殖性腎炎といったヒト IgA 腎症に類似した特徴を持っている。本マウスにおいて、多量体 IgA に関わる遺伝子の染色体上の位置を決定した。

BALB/c マウスと HIGA マウスを交配して F2 マウスを計168匹作成し、マイクロサテライトマーカーを全染色体に計102個選択した。40週 F2 マウスの血中 IgA 値を ELISA 法にて測定し、IgA 分子サイズは Western blotting を行った後、数値化した。マーカーの遺伝子型と IgA 分子サイズの連鎖を logarithm of odds (LOD 値) を算出して検討した。第12染色体上マーカー、D12Mit263 において強い連鎖が認められ (LOD 値15.4)、他の染色体上には有意な locus は見出されなかった。一方 血中 IgA 値に関しては、12染色体上のいずれのマーカーにおいても連鎖を認めなかった。D12Mit263 の近傍には免疫グロブリンの heavy chain の遺伝子座が存在した。HIGA マウスの多量体 IgA 形成は IgA heavy chain 自体の変異による可能性が考えられた為、BALB、HIGA それぞれの IgA heavy chain の DNA sequence を行いアミノ酸配列を比較したところ合計18個の相異がみられ、特にヒンジ領域に多くの相異を認めた。

次に IgA allotype の異なる 4 種類のマウス、AKR/N(Igh-2d)、BALB/cA(Igh-2a)、C57BL/6J(Igh-2b)、DBA/2J(Igh-2c) を用いアミノ酸配列を比較した。ヒンジ領域において、各 strain 間で多くの相異がみられたが DBA/2J と HIGA は同一であることが示された。そこで30週令における全 strain の血清 IgA 値、IgA 分子量の測定を行った。HIGA において IgA 値は有意に高値であったが、他の strain 間では有意差を認めなかった。Western blotting による IgA 分子サイズの解析において DBA/2J は HIGA 同様、Polymer 優位となった。高速クロマトグラフィーにより、DBA/2J、HIGA における Polymer の領域につきさらに詳細な検討を行い、三量体に相当する事が明らかとなった。BALB/cA、C57BL/6J、DBA/2J の糸球体 IgA 沈着の有無を調べたところ予想に反し HIGA にのみメサンギウム領域に優位な IgA 沈着がみられ、DBA/2J を含めた他の strain では優位な IgA 沈着を認めなかった。

以上より HIGA マウスでの血清 IgA の三量体形成の原因としてヒンジ領域のアミノ酸配列が重要である事が示された。一方 HIGA マウスにおける IgA 三量体優位と糸球体 IgA 沈着との間に直接の関連性は証明できず、量的問題など他の要因の関与が示唆された。

論文審査の結果の要旨

IgA 腎症における IgA 沈着の原因として血中 IgA 高値、多量体 IgA 優位等が考えられている。本研究は高 IgA 血症純系 ddY (HIGA) マウスにおける多量体 IgA に関わる遺伝子の染色体上の位置を QTL 解析を用いて検討したものである。第12染色体上のマーカー D12Mit263 において強い連鎖が認められ、かつその近傍には免疫グロブリンの heavy chain の遺伝子座の存在が確認された。血中 IgA 値に関しては、12染色体上のいずれのマーカーにおいても連鎖を認めなかった。BALB, HIGA の IgA heavy chain のアミノ酸配列の比較において特にヒンジ領域に多くの相異を認めた一方、HIGA におけるヒンジ領域のアミノ酸配列は DBA と同一であることが明らかになった。DBA の血清 IgA は HIGA と同様、多量体優位であり、両者の多量体は三量体である事が明らかになった。DBA における血清 IgA 値は、HIGA とは異なり高値を示さなかった。以上より HIGA マウスでの血清 IgA の三量体形成の原因としてヒンジ領域のアミノ酸配列が重要である事が示された。一方、DBA では優位な糸球体 IgA 沈着を認めず、HIGA における糸球体 IgA 沈着には、量的問題など他の要因の関与が示唆された。本研究は、IgA 腎症における IgA 沈着の機序を遺伝的側面から解明するものでありその病態の解析に貢献するものである。

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、本学医授与申請者は、平成17年1月28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。