

氏 名	リョウ 劉 寧
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2448 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 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	Mesangial factor V expression colocalized with fibrin deposition in IgA nephropathy (IgA 腎症におけるメサンギウムの凝固第 V 因子の発現とフィブリン沈着への関与)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小 川 修 教 授 中 尾 一 和 教 授 千 葉 勉

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】活動性糸球体腎炎においては、しばしば糸球体にフィブリン沈着が認められ、糸球体障害を進展させる要因となることが知られている。凝固第 X 因子は prothrombin から thrombin への変換を行なうが、第 V 因子は第 X 因子に対する膜結合型の cofactor であり、両者の複合体を形成することにより、著しく prothrombin の変換を加速する。この第 V 因子は肝細胞で産生されるとともに、単球等にも発現することが知られ、一方、糸球体メサンギウム細胞は、これまで単球に類似する特徴が指摘され、各種のサイトカインとともに凝固因子としても tissue factor を産生することが報告されている。そこでメサンギウム細胞における第 V 因子の産生が推測されるとともに、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、特に IgA 腎症のメサンギウムにおいて、局所的な凝固の進行に重要な役割を演じることが予測される。本研究においては、IgA 腎症の活動性に伴うメサンギウムの第 V 因子の発現を介して、メサンギウム領域におけるフィブリンの生成・沈着のメカニズムを明らかにした。

【方法】種々の活動性を有する IgA 腎症22例に関して検討した。活動性の指標として光顕的にメサンギウム細胞増殖、半月体形成、壊死を評価した。安定化フィブリンの検出には、モノクローナルの d-dimer 抗体を用いて、plasmin 処理前後の組織との反応性の変化により検討した。第 V 因子の検出には rabbit 由来の抗ヒト第 V 因子抗体を用いて行った。PCNA の免疫染色を行い、糸球体内陽性細胞数を計測した。一部の症例では、メサンギウム細胞の phenotype の変化と第 V 因子発現の関連をみるため α -SMA を染色するとともに同組織上での第 V 因子 mRNA の発現を in situ hybridization により検討した。さらに電顕酵素抗体法により糸球体内第 V 因子の局在を検討した。

【結果】IgA 腎症の腎生検組織では第 V 因子の染色は、fibrin の沈着や腎炎としての活動性、さらに PCNA の発現とよく相関した。また α -SMA 抗原と第 V 因子 mRNA の同時検出をおこなったところ、第 V 因子 mRNA は α -SMA 陽性のメサンギウム細胞に主として発現し、一部、内皮細胞に観察された。第 V 因子に対する免疫電顕でも、内皮細胞とともにメサンギウム細胞に局在が観察された。

【考案】IgA 腎症で、主要な組織学的病変はメサンギウム細胞増殖と硬化であり、強い活動性を有する場合は壊死や細胞性半月体を伴う。これまでの研究において、活動性を有するメサンギウム増殖性腎炎のメサンギウム領域に、いまだ線溶を受けていない安定化フィブリンが存在することが報告されている。このようなフィブリンの存在はメサンギウム領域に新たにそれが生成したことを示すとともに、メサンギウム内において凝固過程がメサンギウム増殖に伴って進行することを示唆している。そこでメサンギウムにおける第 V 因子の発現とその役割に注目した。IgA 腎症の腎生検組織では第 V 因子の染色は fibrin の沈着や腎炎の活動性の指標とよく相関することが認められ、また第 V 因子 mRNA は α -SMA 陽性のメサンギウム細胞に主として発現していることが観察された。そこでメサンギウム領域における凝固の進行の機序として、外因性の第 X 因子の作用を内因性の第 V 因子が加速し、細胞上での反応の場を提供してフィブリンの生成を亢進することが考えられた。本研究において、活動型 IgA 腎症のメサンギウム細胞に対する炎症刺激により増殖とともに凝固第 V 因子を発現し

て、第Ⅹ因子とともにメサンギウム領域において凝固を進行させる機序が明らかにされた。

論文審査の結果の要旨

活動性糸球体腎炎においては、しばしば糸球体にフィブリン沈着が認められ、糸球体障害を進展させる要因となることが知られている。凝固第Ⅹ因子は prothrombin から thrombin への変換を行なうが、第Ⅴ因子は第Ⅹ因子に対する膜結合型の cofactor であり、両者が複合体を形成することにより、著しく prothrombin の変換が加速される。本研究においては、IgA 腎症の活動性に伴うメサンギウム細胞の第Ⅴ因子の発現と、それを介するメサンギウム領域におけるフィブリンの生成・沈着のメカニズムを検討している。

種々の活動性を有する IgA 腎症22例において、腎炎の活動性の指標として、糸球体病変について光顕的にメサンギウム細胞増殖、半月体形成、壊死の評価を行った。第Ⅴ因子の染色は、fibrin の沈着や腎炎の活動性、さらに PCNA の発現とよく相関した。一部の症例では、メサンギウム細胞の phenotype の変化と第Ⅴ因子産生部位の関連をみるため α -SMA を染色するとともに同一組織上での第Ⅴ因子 mRNA の発現を in situ hybridization で確認した。その結果第Ⅴ因子 mRNA が α -SMA 陽性のメサンギウム細胞に主として認められ、一部、内皮細胞にも観察された。さらに第Ⅴ因子に対する免疫電顕でも、内皮細胞とともにメサンギウム細胞に局在が観察された。これらの結果から、活動型 IgA 腎症においては、メサンギウム細胞に対する炎症刺激により、その増殖とともに凝固第Ⅴ因子が発現され、第Ⅹ因子とともにメサンギウム領域において凝固を進行させる機序が明らかにされた。

以上の研究は IgA 腎症の病態の解明に貢献し、その治療に寄与するところが多い。したがって、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14年1月9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。