

氏 名	の 野 垣 文 昭
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2281 号
学位授与の日付	平 成 12 年 9 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	Interleukin 12 induces crescentic glomerular lesions in a high IgA strain of ddY mice, independently of changes in IgA deposition (インターロイキン12は高 IgA 血症 ddY マウスに糸球体 IgA 沈着の変化とは関係なく半月体性病変を誘導する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博 教 授 中 尾 一 和 教 授 篠 山 重 威

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】IgA 腎症は慢性腎炎の中で最も多い疾患であり、比較的緩徐にメサンギウム病変が進行していくのがその基本的病像であるが、糸球体に半月体形成をともなった炎症性病変が出現し、急速に腎機能が低下する症例もある。本疾患では50%近い症例において高 IgA 血症を認めることより、液性免疫の亢進が考えられるが、ヘルパー T 細胞において細胞性免疫を担う IFN- γ 産生性の Th1 と液性免疫を担う IL-4 産生性の Th2 のバランスに関しては、Th1, Th2 ともに増強しているという報告や Th2 のみの増強、さらに TGF- β 産生性の T 細胞が増強している、などの種々の報告がある。高 IgA 血症 ddY マウス (HIGA マウス) はクローズド・コロニーの ddY マウスを高 IgA 血症を指標に兄妹交配を行い、純系化したマウスであり、若齢より高 IgA 血症が出現し、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し、ヒト IgA 腎症モデルとして開発された。今回このマウスにおける Th1/Th2 のバランスを検討し、更に Th1 誘導性サイトカインである IL-12 投与による IgA や腎病変への影響の検討を行って、HIGA マウスにおける Th1/Th2 それぞれの重要性を明らかにした。

【対象と方法】14週齢及び28週齢の C57BL/6 (Th1 優位), BALB/c (Th2 優位), HIGA マウスの脾臓よりイムノビーズを用いて CD4 陽性 T 細胞を抽出し PHA, PMA 刺激下の IFN- γ , IL-4, TGF- β 1 産生能を検討した。さらに31-33週齢の HIGA マウスに IL-12 100ng, 300ng 及びコントロールとして PBS を連日一週間腹腔内投与し、血清 IgA, 腎糸球体 IgA 沈着, 腎光顕像の変化また酵素抗体法にてマクロファージ, CD4 陽性 T 細胞の浸潤度を検討した。

【結果】HIGA マウスの脾臓 CD4 陽性 T 細胞からの IFN- γ 産生能は14週齢, 28週齢ともに亢進していた。IL-4 産生能は両週齢において Th2 優位の BALB/c よりも低かったが、HIGA マウスでのみ加齢で有意に増加した。TGF- β 1 産生能は C57BL/6, BALB/c よりも高い傾向を示し、28週齢においては、C57BL/6 よりも有意に高かった。IL-12 300ng の一週間投与により、血清 IgA は有意に低下し、腎糸球体 IgA 沈着も減少する傾向を呈したが、光顕像では糸球体細胞性半月体が有意に増加し、間質領域においては、単核球細胞の浸潤巣の増加を認めた。さらにマクロファージ, CD4 陽性 T 細胞浸潤は糸球体, 間質領域ともに増強した。

【考案】IL-4 は B 細胞増殖及びイムノグロブリンの産生を誘導し、TGF- β は IgM から IgA へのクラススイッチを誘導するサイトカインである。HIGA マウスの脾臓 CD4 陽性 T 細胞における IL-4 の加齢による発現増加及び TGF- β の亢進は、同マウスの高 IgA 血症に Th2 及び TGF- β 産生性 T 細胞が関与していることを示唆している。IL-12 投与により血清 IgA 及び糸球体 IgA 沈着が減少したのは、これらの IgA 誘導性 T 細胞が IL-12 により抑制された可能性がある。IL-12 投与は腎にはマクロファージ, T 細胞の浸潤増強と糸球体半月体の増加を誘導したが、これは腎局所において、Th1 反応が誘導されたことを示している。糸球体 IgA 沈着はメサンギウム細胞のケモカイン発現を誘導し、炎症細胞の糸球体内への遊走に関与していると報告されているが、IgA 沈着が減少したにも関わらずマクロファージ, T 細胞の浸潤が増強したことは、IFN- γ 高産生性すなわち Th1 反応が誘導されやすいと考えられる HIGA マウスの T 細胞の特殊性による反応の可

能性がある。以上より、Th1/Th2 バランスは HIGA マウスの高 IgA 血症並びに腎炎症性病変出現に重要な因子であると考えられ、ヒト IgA 腎症における慢性硬化性病変から急性炎症性病変までの多様な病像の存在に Th1/Th2 が関連している可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

高 IgA 血症 ddY マウス (HIGA マウス) は ddY マウス由来の純系 IgA 腎症モデルである。今回このマウスにおける Th1/Th2 のバランスを検討し、更に Th1 誘導性サイトカインである IL-12 投与による IgA や腎病変への影響の検討を行った。HIGA マウスの脾臓 CD4 陽性 T 細胞からの IFN- γ 産生能は C57BL/6 (Th1 優位), BALB/c (Th2 優位) と比し増強しており、TGF- β 1 産生能も高い傾向を示した。IL-4 産生能は Th2 優位の BALB/c よりも低かったが、HIGA マウスでのみ加齢で有意に増加した。HIGA マウスへの IL-12 300ng の一週間投与により、血清 IgA、糸球体 IgA 沈着は減少したが、光顕像では糸球体細胞性半月体が有意に増加し、糸球体・間質にマクロファージ、CD4 陽性 T 細胞浸潤増強を認めた。これらの結果は HIGA マウスの加齢により増強する高 IgA 血症に Th2 及び TGF- β 産生性 T 細胞が関与していることを示唆しており、さらに IL-12 による急性炎症性病変誘導は IFN- γ 高産生性すなわち Th1 反応が誘導されやすいと考えられる HIGA マウスの T 細胞の特殊性による反応の可能性がある。以上の研究は IgA 腎症における慢性硬化性病変から急性炎症性病変までの多様な病像の存在に Th1/Th2 が関与していることを IgA 腎症モデルを使用して示したものであり、同疾患の病態解明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12年7月24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。