

氏 名（本籍） 草 刈 千 賀 志

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 博 第 1164 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 5 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
（博士課程）外科学系専攻

学 位 論 文 題 目 Immunopathological Features of Palatine
Tonsil Characteristic of IgA Nephropathy ;
IgA1 Localization in Follicular Dendritic
Cells.

（IgA 腎症における口蓋扁桃の免疫病理学的特性
に関する研究；IgA1 の濾胞樹状細胞への局在）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 高 坂 知 節 教授 名 倉 宏

教授 阿 部 圭 志

論文内容要旨

【目 的】

IgA 腎症は、血中 IgA 免疫複合体の腎糸球体への沈着により発症すると考えられている。本症においては、上気道炎や扁桃炎の関与が指摘されており、口蓋扁桃摘出によりその臨床症状の軽減・軽快がみられる例も多く報告されている。実験的にも IgA 腎症患者扁桃における IgA 産生細胞の不均衡なども指摘されている。扁桃の本症発症・進展への関わりは興味深い問題である。本研究は、IgA 腎症における口蓋扁桃の免疫病理学的特性を免疫組織学的手法を用いて解析する事を目的とした。

【結果及び考察】

IgA 腎症患者の扁桃では、胚中心の濾胞樹状細胞 (FDC) に IgA1 の特徴的な局在が観察された。IgA 腎症を持たない通常の慢性扁桃炎ではこのような像は認められず、IgA 腎症扁桃に特異的な所見であった。IgA2, IgG, IgM, C3 や、補体活性の制御因子である DAF, また、IgA への分化誘導因子である TGF β の扁桃における局在は両者に差を認めなかった。

IgA 腎症において腎糸球体に沈着しているのは IgA1 と言われており、この IgA 腎症扁桃における IgA1 サブクラスの特異的局在は、IgA 腎症における IgA1 サブクラスの優位な関与を支持する所見と考えられる。

FDC は二次濾胞に存在し免疫複合体を介して、主に B 細胞への抗原提示機能を有する。今回、FDC には免疫グロブリンとともに C3 を認めており、これらの免疫グロブリンは免疫複合体と考えられる。この中で IgA1 免疫複合体は、IgA 腎症扁桃のみで確認され、FDC に捕らえられた IgA1 免疫複合体が、IgA 腎症の発症と進展に関わる B 細胞への持続的刺激に関与している可能性がある。

扁桃は口腔に位置し常に外来抗原による刺激を受ける特徴的な免疫臓器である。扁桃局所で受ける免疫刺激はメモリー B 細胞を介して全身へと伝えられていく。IgA 腎症扁桃の胚中心においては、腎炎惹起性の IgA1 抗体を産生する B 細胞レパトアを選択する持続的な刺激が存在しているのかも知れない。

審査結果の要旨

上気道感染症あるいは扁桃炎を契機に腎炎を発症することは比較的古くから知られ病巣感染症のひとつとして注目されていた。しかし、IgA と補体の糸球体沈着を特徴とする IgA 腎症 (IgAN) の発症機序については不明の点も多く残されている。IgAN 患者の約半数に血中 IgA 免疫複合体の増加が認められたり IgAN 患者に移植された健康者の腎にも移植後すみやかに IgA の沈着が始まる事実など IgAN の発症に IgA 免疫複合体の関与を示すデータは多い。しかし、IgAN 患者では何故流血中に IgA 免疫複合体が増加してくるのかという点になると明快な説明は未だ十分になされていない。

そこで、本研究では、IgAN 患者の扁桃とそれ以外の単純扁桃肥大患者の扁桃を免疫組織化学並びに電子顕微鏡を用いて検討し、特に IgA のサブクラスと濾胞樹状細胞 (FDC) に焦点をあてて扁桃の病態を推論した。

年齢17～52歳の IgAN 患者の扁桃組織を検索したが、12症例全てにおいて糸球体への IgA・C₃ 沈着を認め臨床的にも蛋白尿血尿を認めた。対照としては腎炎を伴わない単純性扁桃炎の患者 (5～39歳) の9症例の扁桃組織を用いた。扁桃摘出後直ちに組織を細切し PLP 固定後凍結切片を作成し各種免疫組織化学的手法により IgA₁, A₂, DAF, TGF β , IgG, IgM, C₃ 等の染色を行った。HRP 標識 ABC 法により免疫電子顕微鏡的観察も行った。

今回得られた結果としては、

- ① IgAN 患者扁桃の胚中心では全例 IgA₁ 陽性細胞が認められその局在は FDC と思われた。IgAN では IgA₂ は陰性であったが、対照症例の扁桃胚中心では IgA₁・A₂ ともに陰性であった。
- ② 電顕的に IgA₁ は FDC の細胞質並びに樹状突起部に広く陽性反応を呈した。リンパ球の接着像も時に認めた。
- ③ IgG, M, C₃ については胚中心では両群間に差異を認めなかった。
- ④ 補体不活化因子 decay-accelerating factor (DAF) の局在は胚中心 FDC 内に両群とも同様の分布を示していた。
- ⑤ TGF β の分布も両群間に差を認めなかった。

以上の所見から、IgAN の発症に IgA₁ が強く関与していることが示唆された。これらは C₃ と共存しているところから免疫複合体として FDC 内にあって絶えず β 細胞に刺激を与え活性化をうながし、やがてメモリー β 細胞となって暗殻や濾胞間に分布し更に輸出管に入って全身に分布するようになる。このことが IgAN 発症に重要な鍵を握っており、通常の扁桃炎では全く認められない所見であることを明快に示した。その他にも、免疫グロブリン産生細胞活性化に重要な役割をはたす TGF β についても検討を行ったが、この因子は IgAN 発症に無関与であることも証明した。以上の研究成果より本研究は学位論文としてそれにふさわしいものと認めうる。