

氏名（本籍）	はたけ 畠	やま 山	あきら 明
学位の種類	博 士 （ 医 学 ）		
学位記番号	医 第 2 5 4 7 号		
学位授与年月日	平 成 5 年 9 月 8 日		
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当		
最終学歴	昭 和 6 0 年 3 月 2 6 日 東北大学医学部医学科卒業		
学位論文題目	ループス腎炎に関連する陽性荷電抗 DNA 抗体の 抗原結合性		

（主 査）

論文審査委員	教授 阿 部 圭 志	教授 豊 田 隆 謙
	教授 名 倉 宏	

## 論 文 内 容 要 旨

ループス腎炎発症における抗 DNA 抗体の関与様式については未知の部分が多い。我々は活動性ループス腎炎患者の血中免疫複合体 (CIC) 中に、特有なイディオタイプ (0-81 Id) を有する抗 DNA 抗体が存在し、これが腎糸球体に沈着することを報告した。本研究では、CIC 由来の中性抗体とは異なる陽性荷電抗体について、抗原結合特性を検討することにより、ループス腎炎発症機序を追求した。

### 【方法及び成績】

ヒト血清より IgG を精製、或いは剖検腎より Sieving 法にて糸球体を得、更に IgG を抽出し、これをモノ P カラム或いは等電点電気泳動ゲルにより pH 別にクロノタイプの異なる IgG を分離精製した。得られた各々のクロノタイプ別抗体について腎糸球体基底膜 (GBM) 抗原、GBM より精製したヘパラン硫酸プロテオグリカン (HS-PG)、ヘパラン硫酸 (HS)、プロテオグリカンのコア蛋白 (PG-core) との結合性を RIA, ELISA 等で検討した。その結果、活動性ループス腎炎患者血中陽性荷電抗体は、中性荷電抗体と異なり、DNA と共に GBM 抗原とも結合することが判明した。多くの例で、この陽性荷電抗体は、DNA 及び GBM 両者に交叉反応する抗体であり、又、HS-PG、PG-core 蛋白抗原とも反応した。ループス腎症の剖検例腎糸球体より抽出した抗体 (腎糸球体沈着抗体 G1-Ig) も、中性及び陽性荷電抗体を有したが、血清抗体よりクロノタイプが限局されていた。中性荷電抗体は、DNA と反応するが GBM 関連抗原とは反応し難かった。これに対して陽性荷電抗体は、DNA の他にも GBM、HS-PG、HS、PG-core 蛋白と交叉反応性を示した。これは CIC 由来とされる中性荷電抗体とは抗原結合性が異なっており、腎沈着陽性荷電抗 DNA 抗体は血中のフリーの抗 DNA 抗体に由来することが推定された。特に後者は、GBM 関連抗原と強い反応性を示すことから、流血中フリー抗 DNA 抗体が、腎糸球体局所において、in situ IC 形成によるループス腎症を発現する機序が推定された。

## 審査結果の要旨

ループス腎炎は代表的な免疫複合体腎炎で、抗 DNA 抗体が主因と考えられているが、腎糸球体沈着や障害機序に関しては未知の部分が多い。著者らは、ループス腎糸球体沈着抗体の等電点解析を行い、腎障害抗体には陽性及び中性荷電の抗体が存在することや、腎沈着中性荷電抗体は流血中抗 DNA 免疫複合体 (CIC) に由来することを明らかにしてきている。

本研究は、ループス腎糸球体沈着陽性荷電抗体の抗原結合性等の特徴を明らかにし、腎沈着機序の解明を計ったものである。

本研究では、ヒト血清より IgG を精製、あるいは剖検腎より糸球体を得、更に IgG を抽出し、これを HPLC カラムあるいは等電点電気泳動ゲルによりクロノタイプの異なる IgG を分離精製した。各々クロノタイプ別抗体について腎糸球体基底膜 (GBM) 抗原、GBM より精製したヘパラン硫酸プロテオグリカン (HS-PG)、ヘパラン硫酸 (HS)、プロテオグリカンのコア蛋白 (PG-core) との結合性を検討した。その結果、活動性ループス腎炎患者血中陽性荷電抗体は、中性荷電抗体と異なり、DNA と共に GBM 抗原とも結合することが判明した。多くの例で、この陽性荷電抗体は、腎糸球体基底膜構成抗原の一つであるプロテオグリカンコア蛋白抗原と反応しうることが判明した。この知見は、国内外において最初の報告である。又、腎沈着の陽性荷電抗体と同様の性状を示す抗体を血中フリー抗体においても証明できた。この事より、陽性荷電抗体による腎障害機転は、流血免疫複合体由来である中性荷電抗 DNA 抗体と異なり、腎局所において *in situ* IC 腎炎を形成して沈着、腎障害を起こすことが推定された。

本研究は、ループス腎炎に関する陽性荷電抗 DNA 抗体の抗原結合性の機序を明らかにしたもので、学位授与に十分価するものと考えられる。