

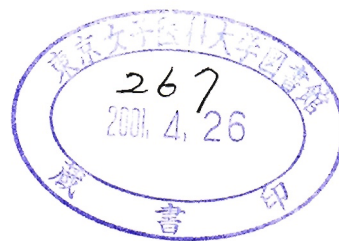
免疫複合体型糸球体腎炎の発症・進展の制御に関する研究

(C11671058)

平成11年度～平成12年度科学研究費補助金

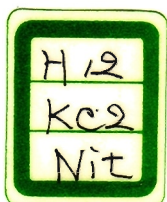
(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書

平成13年3月



研究代表者 新田 孝作

(東京女子医科大学・医学部・講師)



免疫複合体型糸球体腎炎の発症・進展の制御に関する研究

(C11671058)

平成11年度～平成12年度科学研究費補助金

(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 新田 孝作

(東京女子医科大学・医学部・講師)

研究組織

研究代表者：新田 孝作（東京女子医科大学・医学部・講師）

研究経費

平成11年度	900	千円
平成12年度	1000	千円
計	1900	千円

研究発表

(1) 学会誌（巻末参照）

- Ogawa S, Nitta K et al: CD28 knockout mice as a useful clue to examine the pathogenesis of chronic graft-versus-host reaction. *Kidney Int* 58: 2215-2220, 2000

(2) 口頭発表（巻末参照）

- Nitta K et al: Resistance of CD28-deficient mice to anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 556A, 1999
平成11年9月4日、マイアミ、米国
- 岡野一祥、新田孝作ほか：実験的 IgA 腎症の発症における CD28 分子の役割
IgA 腎症研究会、平成13年1月27日、東京

(3) 投稿中論文（巻末参照）

- Nitta K et al: Resistance of CD28-deficient mice to anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis (in submission)
- Okano K, Nitta K et al: Effect of soluble form CTLA4 on spontaneous IgA nephropathy in ddY mice (in submission)

研究成果の概要

慢性糸球体腎炎—とくに免疫複合体型糸球体腎炎—の発症には T 細胞の活性が関与していると考えられている。最近の研究より、T 細胞の活性化には抗原特異的な T 細胞シグナルのほかに、補助シグナルが必要であることがわかってきた。この第二シグナルの伝達には、抗原提示細胞上に発現する B7 分子と T 細胞上の CD28 分子の相互作用が重要であることが判明している。平成11年度～平成12年度にかけて免疫複合体型糸球体腎炎の発症・進展における補助シグナルの役割について検討してきた。野生型 (Wild-type) マウスと CD28 分子欠損 (CD28KO) マウスに抗糸球体基底膜抗体を用いた加速型馬杉腎炎を惹起した。Wild-type マウスでは糸球体における半月体を伴う増殖性病変をきたし、血清クレアチン値の上昇と蛋白尿の増加が認められた。しかし、CD28KO マウスにおいては、このような糸球体腎炎の所見はみられなかった。免疫組織化学で糸球体における免疫グロブリンや補体の沈着様式を検討したところ、CD28KO マウスにおいてはマウス IgG の沈着が認められず、autologous phase における糸球体障害性の自己抗体の産生が阻害されていることが推定された。実際に、血清中のマウス IgG の濃度が低く、flow cytometry で確認した脾細胞における MHC class II 抗原の発現が抑制されていた。よって、抗糸球体基底膜抗体を用いた免疫複合体型糸球体腎炎の発症には、CD28 分子を介する補助シグナルが重要な役割を果たしていると考えられた (論文 1)。

次いで、野生型 (Wild-type) マウスと CD28 分子欠損 (CD28KO) マウスに

SLE のモデルである graft-versus-host reaction (GVHR) を惹起した。Wild-type マウスでは糸球体基底膜に免疫グロブリンの沈着をきたし、血清中 dsDNA 値経時的に上昇した。しかし、CD28KO マウスにおいては、このような変化はみられなかった。よって、GVHRのモデルにおける糸球体病変の形成においても、CD28分子を介する補助シグナルが重要な役割を果たしていると考えられた（論文 2）。

そこで、免疫複合体型糸球体腎炎の発症を阻止する方法を確立することにした。そのために、B7/CD28分子シグナルを阻害するCTLA4Igを投与することにより実験腎炎の発症を抑制できるかどうかを検討することにした。6週齢の自然発症 IgA 腎症モデルである ddY マウスに human IgG（コントロール群）と human CTLA4Ig（実験群）を 100 μ g の割合で週 2回、腹腔投与した。15 週目と40 週目の血清 Cr 値と24時間尿蛋白量、血清IgA 値および腎糸球体組織所見を観察した。その結果、コントロール群では、15 週目と40 週目の比較で尿蛋白量の有意な増加を認めたが、実験群では有意な増加がみられなかった。いずれの群においても、血清 Cr 値の増加は認められなかった。一方、コントロール群に比し実験群では、40 週目における血清 IgA 値が有意に低下していた。それに伴って、実験群ではメサンギウム増殖は軽度で、糸球体への IgA 沈着も低下していた。これらの結果より、ddY マウスの糸球体病変の発症には、CD28分子を介する補助シグナルが重要な役割を果たしていると考えられた（論文 3）。