

総 説

IgA 腎症における platelet-derived growth factor の役割

東京女子医科大学 第四内科

ナイトウ	タカシ	ニツタ	コウサク	オオズ	ヒロユキ
内藤	隆	新田	孝作	大函	弘之
ユムラ	ワコ	ニヘイ	ヒロシ		
湯村	和子	二瓶	宏		

(受付 平成5年4月20日)

Role of Platelet-derived Growth Factor in IgA Nephropathy

Takashi NAITO, Kosaku NITTA, Hiroyuki OZU, Wako YUMURA and Hiroshi NIHEI

Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical College

One of the pathological features of IgA nephropathy is mesangial cell (MC) proliferation. A number of MC mitogens have been reported on the basis of in vitro experiments using cultured MC. Platelet-derived growth factor (PDGF) is the most potent MC modulator. Therefore, many investigators have proposed that PDGF is involved in MC proliferation in patients with IgA nephropathy. According to in vivo experiments using animal models of mesangial proliferation, expressions of the PDGF-B chain and PDGF- β receptor both increase in accordance with mesangial proliferation. Our investigation confirmed that PDGF- β chain and PDGF- β receptor expressions were enhanced in mesangial areas in patients with IgA nephropathy. Finally, the administration of antisera to PDGF reduced expression of the PDGF- β chain and the PDGF- β receptor as well as mesangial proliferation, in mesangial proliferative glomerulonephritis. Taken together, these results indicate that the expression of PDGF and its receptor in glomeruli may provide new insights into the treatment of IgA nephropathy.

はじめに

1968年 Berger らによって提唱された IgA 腎症は、免疫グロブリンの一種である IgA が糸球体メサンギウム領域に沈着することを特徴とする原発性糸球体腎炎の一型である。我国では成人の原発性糸球体腎炎の30~40%を占める。本症は当初予後が良好な疾患と考えられていたが、長期的な予後観察により10~30%が慢性腎不全に移行することが指摘されるようになった。現在までに種々の角度から本症の病態について検討され、多くの知見が報告されている。遺伝的素因、免疫ネットワークの異常、外来性抗原の作用および免疫複合体(IC)のクリアランスの異常等である¹⁾。

一方、platelet-derived growth factor (PDGF) は血小板の α 顆粒から分泌される因子として発

見された。その後の研究により正常あるいは形質転換した細胞で産生され、種々の細胞に作用することが判明した²⁾。腎との関わりにおいては、Shultz らの報告³⁾以来メサンギウム細胞の増殖因子として注目されるようになった。ここでは、集積されつつある知見をもとに IgA 腎症における PDGF の役割について概説する。

PDGF と PDGF 受容体

PDGF は A 鎖と B 鎖の2種類のポリペプチドからなる30kD のヘテロダイマーで、熱に安定な強塩基性の糖蛋白である。血小板中の PDGF の70%がヘテロ2量体(PDGF-AB)であり、残りの大部分が B 鎖ホモ2量体(PDGF-BB)で、わずかに A 鎖ホモ2量体(PDGF-AA)も存在する⁴⁾。

PDGF 受容体は、分子量約180kD の2種類のサ

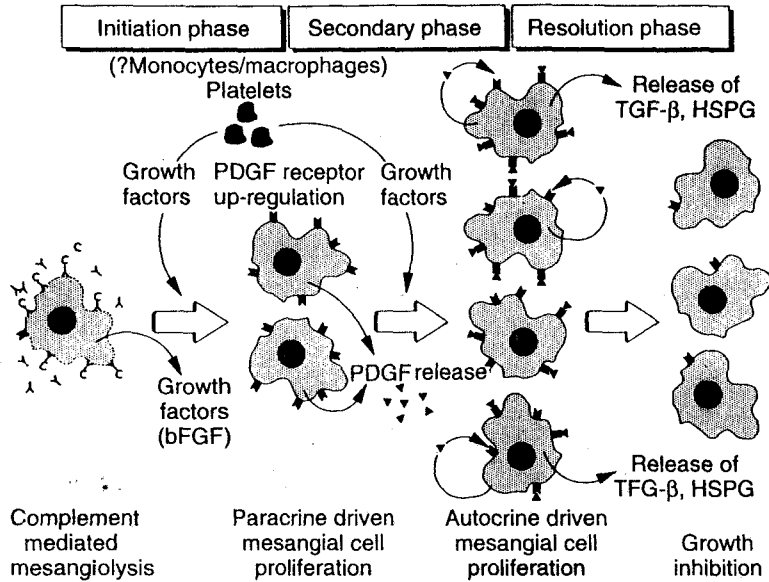


図1 メサンギウム細胞の増殖性変化の経過に関するシェーマ (文献13)より引用)

ブユニット (α , β) からなり, α -サブユニットは A 鎖および B 鎖に結合し, β -サブユニットは B 鎖のみに結合する⁵⁾. また, 血漿中の α_2 マクログロブリンは PDGF と結合して, PDGF 受容体への結合を抑制することにより, PDGF の生理作用を調節している.

PDGF とメサンギウム細胞

PDGF-AB および PDGF-BB は培養メサンギウム細胞に対して強力な増殖刺激因子として作用することがわかっている⁶⁾. また, メサンギウム細胞の収縮を促進し⁷⁾, この細胞における transforming growth factor (TGF) - β の産生あるいは PDGF それ自体の産生・分泌を刺激することが判明している⁸⁾. これらの関係をまとめたのが図1である. Shultz ら⁹⁾はトロンビン刺激により培養メサンギウム細胞における PDGF-A 鎖および B 鎖の mRNA が増加することを初めて報告した. また, Silver ら⁸⁾は他の増殖因子である epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF) - α , basic fibroblast growth factor (bFGF), tumor necrotizing factor (TNF) および PDGF 自体がヒト培養メサンギウム細胞における PDGF A 鎖と B 鎖の mRNA の発現を増加

表1 培養メサンギウム細胞の増殖制御因子 (文献10)より引用)

Stimulation	Suppression
Cytokines	
PDGF ^a	
IL-1 ^a	
TNF α ^a	
IL-6 ^a	
TGF- β (low dose) ^a	TGF- β (high dose) ^a
EGF	
IGF-1	
bFGF	
Other soluble factors	
Endothelin ^a	PGE ₂ ; PGI ₂ ^a
Thromboxane ^a	EDRF(NO) ^a
PGF _{2α} ^a	Atrial natriuretic factor
ATP	(Other activators of adenylate and guanylate cyclase?)
Insulin	
Thrombin	
Arginine-vasopressin	
Serotonin	
Matrix components	
Collagen IV ^a	Heparan sulfate proteoglycan ^a
Laminin ^a	Dermatan sulfate proteoglycan ^a
Fibronectin ^a	SPARC/osteonectin ^a

^aSubstances with potential autocrine activity

させ、PDGFの分泌を促進することを見いだした。これらの報告より、PDGFはメサンギウム細胞における autocrine および paracrine に作用する増殖因子であり、メサンギウム増殖性腎炎と深い関わりを持つと考えられるようになった。一方 Abboud⁹⁾は in vivo および in vitro で PDGF はメサンギウム細胞における TGF- β の産生を刺激することを見いだしており、この細胞における細胞外基質の産生にも関与していることが示唆される。培養メサンギウム細胞の増殖を制御している因子についてまとめると表1のようになる¹⁰⁾。種々の因子の中でも PDGF は最も強力なメサンギウム細胞の増殖刺激因子である。

PDGFとメサンギウム増殖性腎炎

上記の培養メサンギウム細胞を用いた in vitro の研究より、PDGFはメサンギウム増殖性腎炎における有力なメディエーターであると想定される。種々の実験腎炎やヒトの糸球体腎炎におけるPDGFとその受容体の発現について検討されるようになった。Iida¹¹⁾は抗Thy-1腎炎というメサンギウム増殖性腎炎のモデルにおいて、メサンギウム細胞の増殖と糸球体におけるPDGF-A鎖およびB鎖mRNA発現の増加との相関があると報告した。これらのPDGF mRNAおよび蛋白

の発現は補体や血小板の欠乏によるメサンギウム細胞数の減少とともに低下するという。さらに、この腎炎モデルにおいてはPDGFの発現と平行して糸球体におけるPDGF β -受容体の発現も増加していることが判明した。また、同じモデルにおいて抗Thy-1抗血清投与3日目に糸球体内PDGF-B鎖mRNA発現の増加とともにPDGF-B鎖自体も増加しているという報告もある¹²⁾。一

表2 実験腎炎および増殖性糸球体腎炎におけるPDGFおよびPDGF受容体の発現増加(文献14)より引用)

Model	*Gene and protein expression
Animal	
Anti-Thy-1 nephritis	PDGF A- and B-chain mRNAs, PDGF protein, PDGF β -receptor protein
IgA nephropathy	PDGF B-chain mRNA, PDGF protein
Remnant kidney	PDGF A- and B-chain mRNAs, PDGF protein, PDGF β -receptor mRNA, PDGF β -receptor protein
Human	
Proliferative GN	PDGF B-chain mRNA, PDGF protein
Proliferative GN	PDGF β -receptor protein

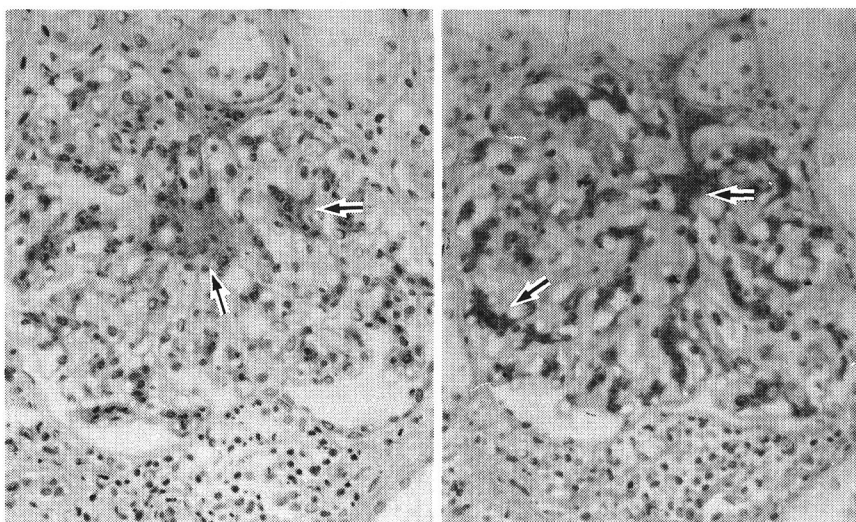


図2 IgA腎症におけるPDGF-B鎖およびPDGF- β 受容体の糸球体内発現
左: PDGF-B鎖, 右: PDGF- β 受容体

表3 IgA腎症における臨床的パラメーターとPDGFおよびPDGF受容体発現の比較

Case	Up(g/day)	Ccr(ml/min)	Mes(Cells/Glo)	PDGF-AA	PDGF-BB	α -Receptor	β -Receptor
1	0.9	61	28	-	±	±	+
2	1.8	115	52.3	-	+	±	++
3	0.6	79	39.8	-	-	-	±
4	0.2	125	40	-	+	-	++
5	0.6	75	32.2	-	-	-	±
6	1.0	67	46.2	-	++	-	++
7	0.1	95	31.6	-	±	-	+
8	0.7	99	22	-	-	-	+
9	1.2	58.8	43.3	-	-	-	+
10	2.8	58.4	48.3	-	+	-	++
11	0.4	123	32.7	-	±	-	+
12	0.2	100	27.6	-	±	-	±
13	2.0	96	51.8	-	±	-	++
Mean	1.0	88.6	38.1				
SD	0.8	23.0	9.5				

方、同様の現象は5/6腎摘モデルにおいても確認されている¹³⁾。このモデルにおいては糸球体内細胞の増殖に比例してPDGF-B鎖とPDGF- β 受容体の発現が増加していると報告しており、糸球体硬化に先行する現象ととらえている。さらに、Gesualdoらはマウスのメサンギウム増殖性腎炎モデルおよびヒトのIgA腎症においてPDGFの発現が増加していると報告している¹⁴⁾。Fellstromらも種々のメサンギウム増殖性腎炎においてPDGF- β 受容体の発現が増加していると報告している¹⁵⁾。これらの報告をまとめたのが表2である。我々も未治療のIgA腎症13例におけるPDGF-A鎖と β -鎖および α 受容体と β 受容体の発現を蛋白レベルで、各々に対する抗血清を用いた酵素抗体法で検討した¹⁶⁾。PDGF-B鎖と β 受容体の糸球体内発現が確認されたが(図2)、一日尿蛋白量やクレアチニン・クリアランスなどの臨床的パラメーターとの相関は見いだせなかった(表3)。しかし、メサンギウム細胞数の増加とPDGF- β 受容体発現は相関があり、IgA腎症の病態におけるPDGF- β 受容体のup-regulationが関与していると考えられた。

おわりに

IgA腎症の病理学的特徴の一つに糸球体メサンギウム細胞の増殖性変化があり、そのメカニズムを追求する過程で培養メサンギウム細胞に対する増殖因子の作用に関する研究が行われてきたわけである。実際、現在までに多くのメディエーターがメサンギウム細胞の増殖制御に関与していることが判明しているが、その大部分はin vitroの実験から得られた結果である。その中でもPDGFはメサンギウム細胞の増殖刺激因子としては強力で、メサンギウム細胞の増殖性変化を認める糸球体腎炎に深く関わっていると想定されたのは自然である。最近、in vivoでPDGFが直接メサンギウム増殖性腎炎に関与している事実がPDGFに対する抗血清を用いた実験より確認された¹⁷⁾。これらの知見よりIgA腎症の発症および進展を阻止する目的でPDGFおよびその受容体の発現を抑制する方法を見いだすことに主眼がおかれることになるだろう。

文 献

- 1) Rosen S: Classification of glomerular disease. In *The Pathology of Glomerular Disease* (Rosen S ed), pp1-10, Churchill Livingstone,

- New York (1983)
- 2) **Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF**: The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 46 : 155-169, 1986
 - 3) **Shultz PJ, DiCorleto PE, Silver BJ et al**: Mesangial cells express PDGF mRNAs and proliferate in response to PDGF. *Am J Physiol* 255 : F674-F684, 1988
 - 4) **Hart CE, Bailey M, Curtis DA et al**: Purification of PDGF-AB and PDGF-BB from human platelet extracts and identification of all three PDGF dimers in human platelets. *Biochemistry* 29 : 166-172, 1990
 - 5) **Hart CE, Forstrom JW, Kelly JD et al**: Two classes of PDGF receptors recognize different isoforms of PDGF. *Science* 240 : 1529-1531, 1988
 - 6) **Abboud HE**: Platelet-derived growth factor and mesangial cells. *Kidney Int* 41 : 581-583, 1992
 - 7) **Méne P, Abboud HE, Dubyak GR et al**: Effects of PDGF on inositol phosphates and Ca^{2+} and contraction of mesangial cells. *Am J Physiol* 253 : F458-F463, 1987
 - 8) **Silber BJ, Jaffer FE, Abboud HE**: Platelet-derived growth factor synthesis in mesangial cells: Introduction by multiple peptide mitogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 1056-1060, 1989
 - 9) **Abboud HE, Woodruff KA, Synder SP et al**: Polypeptide growth factors regulate the production of latent transforming growth factor- β in human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2 : 434, 1991 (Abstract)
 - 10) **Sterzel RB, Scultze-Lohoff E, Marx M**: Cytokines and mesangial cells. *Kidney Int* 43(Suppl 39) : S26-S31, 1993
 - 11) **Iida H, Seifert R, Alpers CE et al**: Platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptor are induced in mesangial proliferative glomerulonephritis in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 6560-6064, 1991
 - 12) **Yoshimura A, Gordon K, Alpers CE et al**: Demonstration of PDGF B-chain mRNA in glomeruli in mesangial proliferative nephritis by in situ hybridization. *Kidney Int* 40 : 470-476, 1991
 - 13) **Floege J, Burns MW, Alpers CE et al**: Glomerular cell proliferation and PDGF expression precedes glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Kidney Int* 41 : 297-309, 1992
 - 14) **Gesualdo L, Pinzani M, Floriano J et al**: Platelet-derived growth factor expression in mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 65 : 160-167, 1991
 - 15) **Fellstrom B, Klareskog L, Heldin CH et al**: Platelet-derived growth factor receptors in the kidney. Up-regulated expression in inflammation. *Kidney Int* 36 : 1099-1102, 1989
 - 16) **内藤 隆, 新田孝作, 大関弘之ほか**: IgA 腎症における PDGF および PDGF 受容体の発現. 医学のあゆみ (印刷中)
 - 17) **Johnson R, Raines E, Floege J et al**: Inhibition of mesangial cell proliferation and matrix expression in glomerulonephritis by antibody to platelet-derived growth factor. *J Exp Med* (in press)