

第 79 回関西実験動物研究会
腎疾患モデルと投与採血の指針

2. 純系高 IgA 血症マウス(HIGA)の開発と病態解析

武曾恵理 ((財) 田附興風会北野病院 腎臓内科)

はじめに：現在慢性透析患者の数は 21 万人を超えるが、その原疾患の 35% をしめる慢性糸球体腎炎のうち過半数をしめている IgA 腎症は 10 年間の腎の生存率が 57-94% とされ、発症年齢が 20—30 歳代の若年者が多いことを考慮すると本疾患の進行による社会的損失は多大なものがある。この疾患の発症進展機序を解明し、その阻止を考える上で、本症自然発症モデルの開発が望まれていたが、我々は本疾患の特性である、血清 IgA 高値を呈する high IgA (HIGA) マウスを開発した。

HIGA マウス開発の経緯：IgA 腎症の定義は腎の糸球体に IgA 優位の免疫複合体沈着を認めることであるが、血清学的に高 IgA 血症が約半数の患者で認められる。この特性に注目して、遺伝的に不均一ながら従来本疾患のモデルとされてきた ddY マウスの、高 IgA 血症を呈するものを選択して交配を繰り返し、若年から均一に IgA 高値を呈する純系 high IgA マウス (HIGA) を確立した。

HIGA マウスの病態：本マウスは約 2.5 週令から血清 IgA の優位な高値をしめすが、これとともに腎にも IgA の優位な沈着をメサンギウムを中心に認める。さらにこれに伴ってメサンギウム細胞の増殖から週令が進むとむしろ TGF β の発現増強をともなう CollagenIV, Fibronectin などの基質蛋白の増生による糸球体硬化が進行する。

IgA 分子の特性と産生経路：本マウスの血中 IgA は多量体を中心となり、そのクロノタイプは広がる傾向が強かったが、腎沈着 IgA は酸性に荷電した二量体が優位であり、その hinge 部の糖鎖の異常についても血中、腎沈着 IgA とともにシアル酸とガラクトースの欠損が確認されほぼヒト IgA 腎症における特性を有していた。その IgA 分子産生については脾細胞で表面 IgA 陽性 B 細胞の比は HIGA マウスで有意に多く、また腸管付属リンパ装置構成細胞では IgA+B220-細胞が小腸粘膜固有層単核球内に加齢とともに有意に増加していた。一方、本マウスに正常マウスの骨髄移植を行い、腎病変の改善を見たという観察結果より、骨髄由来細胞の関与も否定できず、骨髄と粘膜由来両方の細胞異常が本マウスの IgA 産生異常の実態である可能性が強い。

HIGA マウスにおける Th1/Th2 バランスとサイトカインの発現異常：本マウスの脾臓 CD4 細胞への PHA による増殖刺激への反応および Th1 を誘導するサイトカインである IL-12 の投与実験による半月外形成性病変誘導より、潜在する Th2 優位性と TGF β 発現増強がその硬化病変と高 IgA 血症を誘導しているが、ひとたび Th1 が刺激を受けると、活動性病変を呈して、さらにこれが硬化を進行させる事が考えられた。

本マウス特性形質の遺伝子解析：21 の染色体に均一に分布する 113 個のマイクロサテライトマーカーを用いた QTL 解析により、高 IgA 血症、多量体 IgA、糸球体 IgA 沈着のそれぞれの形質を支配する遺伝子座の同定がなされている。注目すべきはそれぞれが独立した部位に位置することが確認されつつあることで、これらの IgA 腎症特異的とされる形質の病態への関与は多元的であることが示唆されている。