



Intraglomerular distribution of Fibronectin in primary glomerular diseases

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード: 作成者: 池谷, 満 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1290

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 13号	学位授与年月日	昭和61年 7月 4日
氏名	池谷 満		
論文題目	Intraglomerular distribution of Fibronectin in primary glomerular diseases (原発性糸球体腎炎における糸球体内フィブロネクチン分布)		

医学博士 池谷 満
論文題目

Intraglomerular distribution of Fibronectin in primary glomerular diseases

(原発性糸球体腎炎における糸球体内フィブロネクチン分布)

論文の内容の要旨

〔目的〕

糖蛋白のひとつであるフィブロネクチンは、細胞増殖への関与をはじめとして、多様な生物学的活性を有した蛋白として知られている。この蛋白の腎糸球体内分布およびその意義についての詳細は明らかではない。本研究ではとくに障害腎の生検材料を用いてフィブロネクチンの糸球体内分布の変化を観察し、糸球体障害の進展におけるフィブロネクチンの意義につき考察した。

〔方法〕

モセソンの方法により得たヒトフィブロネクチンを抗原としてうさぎに免疫し、抗ヒトフィブロネクチン血清を得た。これより作成したEITC標識うさぎ抗ヒトフィブロネクチン血清による蛍光抗体直接法を用い、原発性糸球体疾患生検腎152例の糸球体内フィブロネクチン分布を観察した。

係蹄壁に分布するフィブロネクチンと基底膜及び免疫複合体沈着との相互的位置関係を知るべく8例の膜性腎炎と5例の膜性増殖性腎炎とを対象に、FITC標識うさぎ抗ヒトフィブロネクチン血清と、ローダミン標識うさぎ抗ヒト免疫グロブリン血清またはローダミン標識うさぎ抗ヒト糸球体基底膜(GBM)血清とによる二重蛍光抗体法を施行した。

上記に加え、59症例より得た94検体の血中フィブロネクチン濃度の測定を、ロケット法により施行した。

〔結果〕

フィブロネクチンは、正常腎ではメサンギウム部のみに限局分布したが、増殖性変化を有す腎炎において、増殖度に比例して、係蹄壁に沿う拡大分布を示した。増殖性腎炎の極型と考えられる膜性増殖性腎炎では、16例中15例に糸球体内のすべての係蹄壁にフィブロネクチンが観察された。一方、細胞増殖を伴わない膜性腎炎においても、膜性増殖性腎炎と似たフィブロネクチン分布を示すものが24例中17例に観察された。膜性腎炎で係蹄壁に分布するフィブロネクチンは、係蹄壁上で均一な幅で線状分布を示す点が、不均一な幅で分布する膜性増殖性腎炎の場合と異なっていた。膜性腎炎のWHO電顕stage分類と対比すると、stageⅡおよびⅢに高頻度でフィブロネクチンの係蹄壁分布が観察された。二重蛍光抗体法による検討から、係蹄壁分布フィブロネクチンは、膜性腎炎では係蹄壁沈着免疫グロブリンと分離して血管腔側に、一方膜性増殖性腎炎ではGBMより内側に係蹄壁沈着免疫グロブリンを含んで分布していた。

上記組織学的検討と平行して行った血中フィブロネクチン濃度に関する臨床的検討では、血中フィブロネクチン濃度は、急性糸球体腎炎で低値傾向がみられたものの、慢性糸球体腎炎では各組織型間で差違はなく、むしろネフローゼ症候群を呈した症例で有意な高値をとることが判明した。

〔考案及び結論〕

糸球体フィブロネクチンは、正常腎ではメサンギウム基質に分布し、係蹄壁には分布しないものと思われる。また、フィブロネクチンの係蹄壁への拡がりは、増殖性変化を示す腎炎ではメサンギウム基質の拡大即ちメサンギウム介在現象を示すと考えられる。一方、上記と異なった細胞増殖を伴わない膜性腎炎での係蹄壁へのフィブロネクチンの拡がりは、別の機序によると考えられるが、可能性としてあげられる補体成分C_{1q}との結合、新生基底膜への沈着等については二重蛍光抗体法による組織学的検討より否定的であった。また、ネフローゼ症候群を呈する数少変化群ではフィブロネクチンの係蹄壁分布を示す頻度が低かったことより、単に血中フィブロネクチン濃度の上昇が糸球体係蹄壁へのフィブロネクチン分布を来たすとは考えられなかった。

論文審査の結果の要旨

フィブロネクチンは分子量約44万の糖タンパクでS-S結合で結ばれた2本鎖よりなる。局在は間質組織細胞の表面や細胞周囲基質、そして血漿、脳脊髄液等の体液中などである。その作用として創傷治癒などにおける細胞の運動性、伸展性の亢進があるが、糸球体内分布及びその意義の詳細についてはわかっていない。

申請者は腎疾患における生検材料を用いフィブロネクチンの糸球体内変化を検討した。審査委員会において申請者によりなされた口頭発表と論文内容等について審査した結果、次の点が本学位論文の特徴と新たに見出されたものと判断された。

1. 方法論としてフィブロネクチンを純化し、自ら特異性の高い抗体を作りこれにFITCをラベルして蛍光抗体法を実施しただけでなく、腎組織より糸球体基底膜を分離し、これを家兎に注射し抗体を作り、ローダミンでラベルして二重蛍光抗体法を実施した点が新しい試みであり、組織像も充分識別出来る程度の蛍光を示した。

2. その結果得られた所見は、まず正常腎ではフィブロネクチンはメサンギウム領域のみに分布した。増殖性腎炎、膜性増殖性腎炎ではフィブロネクチンは増殖の程度に応じて係蹄壁に拡大分布した。膜性腎炎でも係蹄壁に拡大分布したが分布様式は線状であった。膜性増殖性腎炎と膜性腎炎の係蹄壁へのフィブロネクチン分布を二重蛍光抗体法で検討すると、膜性増殖性腎炎ではフィブロネクチンは免疫沈着物を含み基底膜の内側に分布していたが、膜性腎炎では免疫沈着物とは離れて血管腔側に分布していた。増殖性変化を示す腎炎において係蹄壁に分布するフィブロネクチンは係蹄壁へのメサンギウム基質の拡大を示すと考えられ、その分布は電顕所見で得られるメサンギウム基質の分布部位と一致した。膜性腎炎ではフィブロネクチンが係蹄壁に出現するが、本疾患は細胞増殖を伴わないことと線状分布を示すことから増殖性変化を示す腎炎の場合とは別の機序によると考えられた。糸球体におけるフィブロネクチンの沈着が血中フィブロネクチンの増加等と関連するかを調べるため、血中フィブロネクチンをロケット法で測定した。結果は血中フィブロネクチンの濃度に関し慢性糸球体腎炎の各組織型の間で差違はなかった。急性糸球体腎炎では発症時期に近い程より顕著な血中フィブロネクチン濃度の低値傾向がみられ、またネフローゼ症候群を呈した場合には上昇が認められた。

以上の発表でフィブロネクチンの糸球体内分布と腎炎の組織型との間に密接な関連のあることが示され、方法論的にも信頼出来るものであると認められたので本研究全般に対し高い評価が各審査委員から与えられた。

さらに本研究に対し次のような質疑が行われた。

- (1) 膜性腎炎と膜性増殖性腎炎の臨床的相違
- (2) 蛋白尿に対する抗凝固療法的作用機序
- (3) 組織フィブロネクチンと血漿フィブロネクチンとの差
- (4) フィブロネクチンの存在がメサンギウム細胞の増殖の刺激となっていると言えるか
- (5) フィブロネクチンがメサンギウム細胞により産生されているという証拠を免疫組織学的に示すことは可能ではないか
- (6) この所見を将来臨床上いかに応用させるか
- (7) ステロイドはフィブロネクチンにいかに作用するか

以上の点に対し申請者は極めて的確な回答をなし、本審査委員会は本論文が学位授与に値する十分な内容をそなえているものと全員一致で判定し審査を終了した。

論文審査担当者	主査	教授	高田	明和			
	副査	教授	白澤	春之	副査	教授	西村 頭治
	副査	助教授	田島	惇	副査	助教授	寺尾 俊彦