

9. 膠原病重複症候群からの個別疾患の分離系統の育成

西村正彦¹⁾ 能勢真人²⁾ 加藤秀樹³⁾

浜松医科大学 動物実験施設¹⁾, 東北大学医学部 第二病理²⁾, (財実験動物中央研究所³⁾

目 的

リンパ節の腫脹 (lymphoproliferation) を表す *lpr* 遺伝子は MRL/MpJ を遺伝的背景とする場合には糸球体腎炎, 動脈炎, 関節炎などの病変を発症する膠原病重複症候群として知られているが, 他のコンジュニク系である C57BL/6J-*lpr* や C3H/HeJ-*lpr* では *lpr* の存在証明であるリンパ節腫脹は見られるものの, 腎炎, 動脈炎, 関節炎などの病変のどれも発症しないことから, 遺伝的背景が重要な役割を果たしていると考えられる¹⁾. 我々は (C3H-*lpr* × MRL-*lpr*) × MRL-*lpr* の交配により生じた N2 群から兄妹交配を開始し, 病理学的に血管炎, 関節炎, 腎炎の程度を毎世代調べ, それぞれの単独発症系統が得られるように個体および家系選抜を実施し 20 代に達したので成績を報告する.

材料と方法

(MRL-*lpr* × C3H-*lpr*) F₁ 雌に MRL-*lpr* 雄を戻し交配して, N2 群を作り, 以後兄妹交配を 20 代以上行い, 近交系を確立した. 毎世代, 子孫を確保した親を 3~6 か月齢で麻酔して採血後 *sacrify* し, 動脈炎と腎炎の病変の程度をそれぞれ 4 つのグレードに分類し, 動脈炎は動脈外弾力板の破壊を伴うものを陽性とし, 腎炎はメサングウム増生を示すものを陽性とした. 腎炎と動脈炎のグレードによって個体選抜および家族選抜を行い, 腎炎のみ或いは動脈炎のみを単独発症する個体を選んで交配を行った. 毎世代体重と脾臓および顎下腺の重量を測定した. 血清を分離し, IgG 抗体を測定した.

結 果

(C3H-*lpr* × MRL-*lpr*) F₁ × MRL-*lpr* による N2 群から選抜兄妹交配を行い, 3 系統の近交系 (HMM-1, HMM-4, HMM-5 と仮称) を確立した. HMM-1 系と HMM-4 系では腎炎と動脈炎が完全には分離せず合併して発症したが, HMM-5 では殆どの個体が腎炎は陰性で動脈炎のみが陽性となり, すなわち動脈炎単

独発症することが示された. これら 3 系統の脾臓および顎下腺は HMM-5 が HMM-1 と HMM-4 より低い比体重値を示した. また, 血清中の IgG は HMM-5 が HMM-1 と 4 の値よりも低く, *lpr* を有しない MRL/+ 系の値よりも低かった.

考 察

それぞれの単独発症系の確立をめざして選抜交配を行ったが, 近交系として確立できたのは HMM-5 の 1 系統のみで, 他系統は HMM-1 と HMM-4 のようにすべて複合病変を示し, 個別発症する系統を育成することが, 非常に難しいことが分かった. しかし, 動脈炎単独発症を示す HMM-5 系統が得られたことは *lpr* 以外に MRL 系あるいは C3H 系の遺伝的背景が関与し, 動脈炎を促進或いは腎炎を抑制する遺伝子が固定したと考えられる. 尚, Watson ら²⁾ は MRL/MpJ 系の遺伝的背景をバッククロス群を用いて腎炎の遺伝要因を分析し, 第 7 と第 12 染色体上に QTL (Quantitative Trait Loci) が存在することを推定している. HMM-5 系で脾臓や顎下腺の肥大の程度および血清 IgG 量の著しい低下が見られたことは, これらが動脈炎の発症とは直接的に関与していないことを示唆している. 今後この HMM 系を用いることにより, 重複症候群であるが故に解析の難しかった膠原病に対して動脈炎単独の病態モデルとしての研究が可能となり, 他の病変との関係や免疫複合体その他の変化との関連性の有無について究明することができると期待される.

文 献

- 1) Nose, M., Nishimura, M. and Kyogoku, M.: *Am. J. Pathol.*, 135, 271 (1989)
- 2) Watson, M.L., Rao, J.K., Gilkeson, G.S., Ruiz, P., Eicher, E.M., Pisetsky, D.S., Matsuzawa, A., Rochelle, J.M. and Seldin, M.F.: *J. Exp. Med.*, 176, 1645 (1992)