

4) 実験腎炎における白血球集積機序

—— CD8 陽性リンパ球による糸球体内皮細胞の ICAM-1 発現促進 ——

新潟大学医学部腎研究施設構造病理学分野 (主任: 木原 達教授)

藤中 秀彦・山本 格

A Crucial Role of CD8-Positive Lymphocytes in Enhancement of
ICAM-1 Expression on Glomerular Endothelial Cells
in Crescentic Glomerulonephritis of WKY Rats

Hidehiko FUJINAKA and Tadashi YAMAMOTO

*Institute of Nephrology, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Itaru KIHARA)*

CD8-positive lymphocytes (CD8⁺lym) and ICAM-1/LFA-1 interaction have been implicated in the glomerular accumulation of monocytes/macrophages (Mo/M ϕ) and crescent formation in anti-glomerular basement membrane (GBM) glomerulonephritis of WKY rats. In the present study, the participation of CD8⁺lym and inflammatory cytokines in the expression of ICAM-1 and the accumulation of Mo/M ϕ in the glomeruli was examined. ICAM-1 expression and Mo/M ϕ accumulation were markedly enhanced in the glomeruli after anti-GBM antibody injection. By depleting the CD8⁺lym in the circulation, the increased expression of ICAM-1 and glomerular accumulation of Mo/M ϕ were suppressed, indicating a crucial role of CD8⁺lym in the enhancement of ICAM-1 expression and the Mo/M ϕ accumulation. Expression of mRNA for IL-1 β , TNF α and IFN γ , known to enhance ICAM-1 expression, was induced in the glomeruli at a mRNA level in a similar profile to that of ICAM-1 expression. The CD8⁺lym depletion also suppressed the induction of mRNA expression for these cytokines except for IL-1 β . These results indicate CD8⁺lym up-regulate the expression of ICAM-1 probably through induction of TNF α and IFN γ and play a role in the accumulate Mo/M ϕ .

Key words: anti-GBM nephritis, glomerular endothelial cell, CD8-positive lymphocyte, ICAM-1, cytokine

抗糸球体基底膜型腎炎, 糸球体内皮細胞, CD8 陽性リンパ球, ICAM-1, サイトカイン

Reprint requests to: Hidehiko FUJINAKA,
Institute of Nephrology, Niigata University,
School of Medicine, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部腎研究施設構造病理学分野
藤中 秀彦

はじめに

WKY ラットにごく少量の抗糸球体基底膜抗体 (anti-GBM Ab) を投与すると、激しい細胞浸潤と半月体形成を特徴とする腎炎が生じる¹⁾。この腎炎の糸球体には内皮を中心に接着分子 ICAM-1 が強く発現すること、また、ICAM-1 や LFA-1 に対するモノクローナル抗体を投与すると糸球体内細胞浸潤が抑制され、蛋白尿や半月体形成が用量依存性に抑制されることを、我々は既に示している²⁾。この腎炎における細胞浸潤の特徴は CD8 陽性リンパ球 (CD8) の存在で、その浸潤のピークは3日目であり、マクロファージの浸潤のピークに先行する¹⁾。今回我々は、CD8 がマクロファージを浸潤させている可能性を考え、CD8 をモノクローナル抗体を用いて涸渇させた場合のマクロファージの浸潤、および ICAM-1 の発現の変化を調べ検討した。

方 法

腎炎は WKY ラットに体重 100 g あたり 25 μ l の anti-GBM Ab を静注し、その後1時間、1日、3日、10日の時点で単離糸球体から RNA を抽出、ribonuclease protection assay にて mRNA を検出した。また

anti-GBM Ab を静注する2日前に CD8 に対するモノクローナル抗体 (MRC-OX8) を静注および腹腔内注射し、あらかじめ CD8 を涸渇させた動物についても同様に腎炎を作製し比較した。

結 果

糸球体浸潤マクロファージ数は、1時間、1日、3日のいずれの時点でも CD8 を涸渇させた場合に有意に低下していた。

ICAM-1 の mRNA は腎炎1時間で既に発現の亢進がみられ、3日がピークになった。CD8 を涸渇させた場合では1時間、1日、3日とも発現が低下していた (図 1)。

サイトカイン IL-1 β , TNF α , IFN γ の mRNA 発現はいずれも3日がピークで、ICAM-1 と一致していた。CD8 を涸渇させた場合、TNF α の発現は1時間、1日、3日のいずれも低下していたが、IL-1 β は1時間を除いて発現が低下しなかった (図 2)。

考 察

モノクローナル抗体を用いて CD8 を涸渇させた場合、この腎炎の蛋白尿や半月体形成はほぼ完全に抑制され

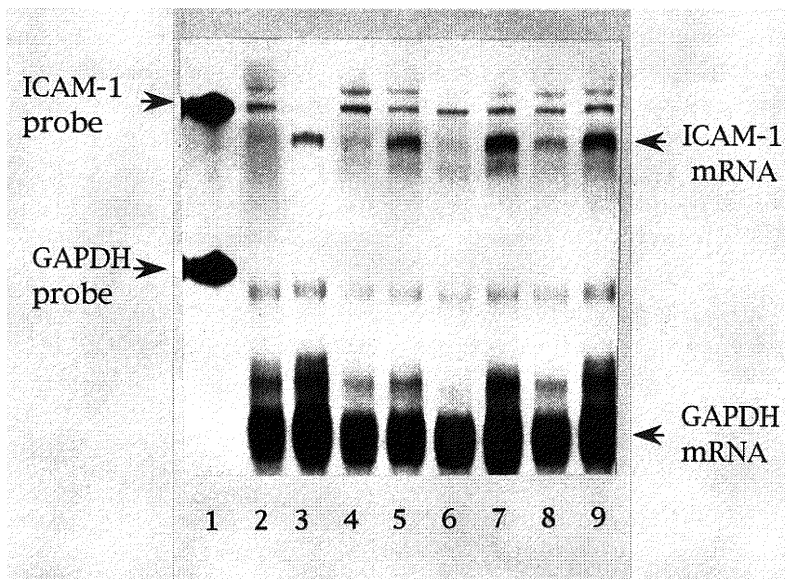


図 1 ICAM-1 の mRNA 発現

1-ブローブ。2-正常。3, 5, 7, 9-CD8 を涸渇しないもの、それぞれ1時間、1, 3, 10-日。4, 6, 8-CD8 を涸渇したもの、それぞれ1時間、1, 3日。

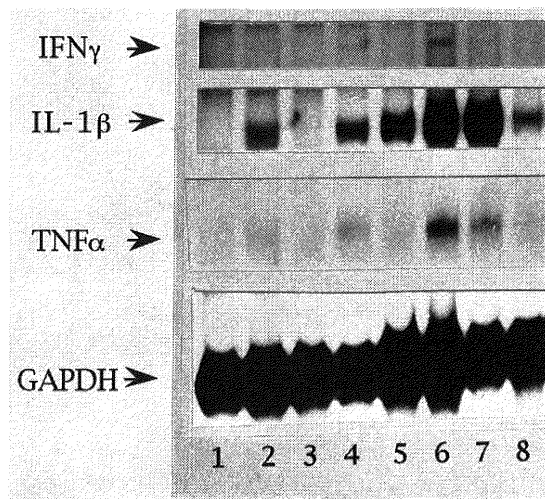


図2 サイトカインの mRNA 発現

1-正常. 2, 4, 6, 8-CD8 を涸渇しないもの, それぞれ1時間. 1, 3, 10日. 3, 5, 7-CD8-を涸渇したもの, それぞれ1時間. 1, 3日.

る¹⁾. この時, 糸球体浸潤マクロファージ数も有意に減少することから, CD8 はマクロファージを糸球体に集積させることによって, 腎炎の発症や伸展に関与すると考えることができる. 今回の検討で, 我々は CD8 の涸渇によって, ICAM-1 の発現が低下することを示した. ICAM-1 の発現は IL-1, TNF α , IFN γ といったサイトカインによって亢進するとされており³⁾⁴⁾, CD8 がこれらのサイトカインの産生に関係することによって ICAM-1 の発現を亢進させている可能性がある. 実際, CD8 の涸渇によって, これらのサイトカインのいずれも mRNA 発現に変化が見られた. これらのうち, 発現が ICAM-1 の変化と最も一致してしたのは TNF α であった. CD8 は TNF α の直接の産生細胞であるというより, おそらくマクロファージによる TNF α の産

生に関係することによって, 糸球体内皮細胞の ICAM-1 発現を促進するものと考えられた.

参 考 文 献

- 1) Kawasaki, K., Yaoita, E., Yamamoto, T. and Kihara, I.: Depletion of CD8 positive cells in nephrotoxic serum nephritis of WKY rats. *Kidney Int.*, **41**: 1517~1526, 1992.
- 2) Kawasaki, K., Yaoita, E., Yamamoto, T., Tamatani, T., Miyasaka, M. and Kihara, I.: Antibodies against intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 prevent glomerular injury in rat experimental crescentic glomerulonephritis. *J. Immunol.*, **150**: 1074~1082, 1993.
- 3) Dustin, M.L., Rothlein, R., Bhan, A.K., Dinarello, C.A. and Springer, T.A.: Induction by IL-1 and interferon gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J. Immunol.*, **137**: 245~254, 1986.
- 4) Pober, J.S., Gimbrone, M.A., Lapierre, L.A., Mendrick, D.L., Fiers, W., Rothlein, R. and Springer, T.A.: Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J. Immunol.*, **137**: 1893~1896, 1986.

司会(内藤) どうもありがとうございました.

次に, 接着因子に関するという点では, 同じですが, 検査診断学の岡田教授に, 「細胞接着分子の発現に着目した内皮細胞の障害要因と動脈硬化症初期病変の成立機序に関する新しい考察」についてお話をいただきます. お願いたします.