

—総説—

## 全身性エリテマトーデス患者の腎炎発症機序

原田 達 広

**要約:** 全身性エリテマトーデス (SLE) は、典型的な自己免疫疾患であり、免疫調節性 T 細胞機能および B 細胞機能の異常を特徴としている。この疾患では種々の臨床症状を示すが、中でも腎機能に異常をきたした場合、その病状は重篤なものとなり、この疾患の死亡原因の多くを占めている。SLE 患者においてその病勢と相関するとされている血中の抗 DNA 抗体の等電点によるクロノタイプを調べてみると、陽性荷電の抗 DNA 抗体がループス腎炎の活動期に特異的に検出され、ループス腎炎は陽性に荷電した抗 DNA 抗体が腎糸球体基底膜上で *in situ* 免疫複合体を形成することにより起こると考えられる。このような病原性抗 DNA 抗体の産生には、従来からループス腎炎マウスを用いて体細胞突然変異の重要性が報告されてきたが、ヒトのループス腎炎の場合、あらかじめゲノムに病原性抗 DNA 抗体 V $\kappa$  遺伝子 (SG3/A30) が用意されており、腎炎の発症には免疫グロブリン胚細胞型遺伝子座の多型などの遺伝的な要因と receptor editing による自己反応性免疫グロブリンレセプターの排除機構の異常が重要な要素となっている。

**索引用語:** 抗 DNA 抗体、陽性荷電、ループス腎炎、免疫グロブリン、ゲノム、多型、レセプターエディティング

## Development Mechanism of Human Lupus Nephritis

Tatsuhiko HARADA

**Abstract:** Systemic lupus erythematosus is a prototype of human autoimmune diseases, characterized by aberrant immune regulatory T cell function and excessive B cell function. It has a wide spectrum of clinical manifestations, of which renal failure is the principal cause of death. Serum levels of anti-DNA antibodies are correlated with this disease. Cationic anti-DNA antibodies are detected only in patients with active lupus nephritis and possibly may be involved in the development of lupus nephritis through *in situ* immune complex formation on the glomerular basement membrane. Studies on lupus mice suggest somatic mutation of anti-DNA antibody to have a critical role in generation of the pathogenic autoantibody. In human lupus patients, the  $\kappa$  chain of the cationic anti-DNA antibody derives from the germ-line V $\kappa$  gene (SG3/A30) with no cationic shift. Characterization of SG3/A30 gene locus has indicated polymorphism of immunoglobulin V $\kappa$  locus and failure of receptor editing to possibly be contributing factors in the development of human lupus nephritis.

**Keyphrases:** anti-DNA antibody, cationic, lupus nephritis immunoglobulin, genome, polymorphism, receptor editing

## 結 言

全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus; SLE) は、自己抗体の出現と免疫複合体の組織沈着による炎症性組織障害が認められる原因不明の疾病である。発症の90%が女性であり、しかも、妊娠可能な時期に多発する。同一家族内発症率<sup>1)</sup>、一卵性双生児の双方発症率<sup>2)</sup>が高いこと、SLE患者の human leucocyte

antigen (HLA) が A11, B40, DR2, Drw8と相関すること、さらには、抗 DNA 抗体が出現する患者の HLA は DRw8と相関することが報告され<sup>3)</sup>、SLEの発症の原因として遺伝学的素因が考えられている。SLE様の症状を自然発症するマウスにおいても、*lpr* (lymphoproliferation) 遺伝子<sup>4)</sup> や *gld* (generalized lymphoproliferative disease) 遺伝子<sup>5)</sup> が同定されている。また、SLE患者では抑制性 T 細胞機能が疾患の活動期に著しく低下していること、自己リン

科研製薬株式会社 創薬研究所 (〒607-8042 京都市山科区四宮南河原町14)

Drug Discovery Research Laboratories, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.

(14, Minamikawara-cho, Yamashina-ku, Kyoto 607-8042, JAPAN)

パルス混合培養反応が低下していること、並びに、患者 B 細胞のポリクローナルな活性化異常などが報告され、SLE の病因として免疫調節性 T 細胞機能および B 細胞機能の異常も考えられている<sup>6-19)</sup>。

本総説では、SLE 患者に起こる腎炎（ループス腎炎）の発症機序について一つの仮説を紹介したい。

### 1) SLE の臨床症状<sup>20)</sup>

SLE は、臨床的に「多臓器障害性の全身性炎症性疾患」と定義されており、その臨床症状は極めて多彩である。また、緩解と増悪（活動期）を繰り返すことも、その特徴となっている。そのため、臨床経過も多種多様である。多くの SLE 患者で見られる臨床症状として、発熱症状が 74.5% の SLE 患者に見られ、以下、リンパ節腫大が 57.2%、蝶形紅斑が 52.9%、関節痛が 83.7%、関節炎が 58.2%、蛋白尿が 63.4%、血尿が 51.0%、髄液異常が 50.0%、白血球減少が 78.4%、貧血が 80.4% の患者に出現するが、一人の患者にすべての症状が出現するのではなく、症状によっては個体間に差が見られる。SLE は、このように多彩な症状を呈する疾患であるが、中でも、腎不全に陥った場合は、その病状が重篤なものとなり、本症の死因の第 1 位を占めている。

### 2) ループス腎炎<sup>20)</sup>

ループス腎炎は、予後を左右する最も重要な臓器病変であり、前述のとおり、50~70% の SLE 患者で何らかの腎障害（蛋白尿）が発症 1~2 年以内に起こる。病像が完成すれば、尿沈査に赤血球、白血球、各種の細胞性円柱などが見られるようになる。臨床的には、一過性蛋白尿群、持続性蛋白尿群、ネフローゼ症候群および腎不全群の 4 群に分類され、病理組織学的にはメサングウム・ループス腎炎 (mesangial lupus nephritis)、巣状増殖性ループス腎炎 (focal proliferative lupus nephritis)、膜性ループス腎炎 (membranous lupus nephritis) およびびまん性増殖性ループス腎炎 (diffuse proliferative lupus nephritis) の 4 型に大別される。メサングウム・ループス腎炎や巣状増殖性ループス腎炎は一般に、ステロイド剤などの治療によく反応し、予後は良好である。しかし、膜性ループス腎炎はネフローゼ症候群に移行しやすく、びまん性増殖性ループス腎炎はネフローゼ症候群を示す症例がほとんどで、腎不全に移行しやすい。びまん性増殖性ループス腎炎は抗 DNA 抗体価が高く、低補体血症を示し、予後の最も悪い病型である。

### 3) SLE と抗 DNA 抗体

SLE 患者血清の免疫学的検査において、血球（赤血球、血小板、リンパ球）成分、核成分と形質成分に対する自己抗体が検出される。この中で診断上最も重要なものが核成分に対する抗体（抗核抗体）であり、SLE のほぼ全例で陽性になる。SLE に最も特徴的なものが 2 本鎖 DNA に対する抗体（抗 DNA 抗体）であり、SLE の活動性と並行して変動するので、活動性判定及び治療反応性の指標として利用されている<sup>20)</sup>。近年、SLE 患者血清中の IgG 抗 DNA 自己抗体レベルと病態の相関が示され、さらに、組織障害部位に DNA と抗 DNA 抗体の免疫複合体が検出されたことから、抗 DNA 抗体の SLE 病因への直接的役割が確立され、SLE 患者血流中の抗 DNA 抗体が DNA と反応し、こうしてできた免疫複合体が種々の臓器に沈着し、組織障害を惹き起こすことが示された<sup>21-26)</sup>。しかしながら、ループス腎炎の発症に対する抗 DNA 抗体の役割は、未だ不明な点を残している。すなわち、高い抗 DNA 抗体価を示す SLE 患者でもループス腎炎を発症していない症例が幾つか報告され、さらに、NZB/NZW マウスに同種の抗 DNA モノクローナル抗体を投与することにより、このマウスに自然発症するとされているループス腎炎の発症を抑制することが報告され、抗 DNA 抗体は必ずしも腎炎発症の原因とはならないことを示す報告も出てきた<sup>27,28)</sup>。さらに、ループス腎炎を発症している活動期 SLE 患者の殆どで、その血流中に遊離の DNA は検出されず、また、障害された腎臓および血液中からは DNA と抗 DNA 抗体の複合体は抽出されなかったという報告もある<sup>29,30)</sup>。しかし最近、NZB/NZW F1 ループスモデルマウスを用いた検討により、陽性荷電抗 DNA 抗体の出現と腎炎の発症が一致し、腎炎の重症度と腎臓から抽出した陽性荷電抗 DNA 抗体の濃度が相関すること<sup>31)</sup>、陽性荷電の免疫グロブリン<sup>32-34)</sup>や免疫複合体<sup>35)</sup>が陰性に荷電している腎糸球体基底膜に静電的に作用して局在することができることなどが示され<sup>36)</sup>、等電点が 8~9 を示すような陽性荷電の抗 DNA 抗体がループス腎炎の発症と深く関係していることが最近示唆されている。すなわち、抗 DNA 抗体のうち、等電点が高い抗体（陽性荷電抗 DNA 抗体）が陰性に荷電したヘパラン硫酸などの腎基底膜を構成する分子と相互作用し、そこで *in situ* 免疫複合体を形成して組織障害や腎機能不全を惹き起こすと考えられ、実際に抗 DNA 抗体の中に、ヘパラン硫酸と反応する亜集団が存在することが示された<sup>37)</sup>。さらに、ある種の T 細胞はループス腎炎の病原性抗 DNA 抗体の産生を増強すること<sup>38)</sup>が報告され、ループス腎炎発症に陽性荷電抗 DNA 抗体が関与している可能性が示唆されている。しかしながら、この仮説に反する

報告もなされており、Yoshida ら<sup>39)</sup>は、別の系統のループスマウスを用いて血中陽性荷電抗DNA抗体価と腎炎は相関しないことを述べている。つまり、ヒトのループス腎炎でもこの仮説が成り立つのかどうかは不明であった。

4) SLE患者の腎炎発症における陽性荷電抗DNA抗体の関与<sup>40)</sup>

疾患症状の始まった時期に来院したループス腎炎患者の長期追跡検討を行うと、この患者の尿中には多量の蛋白が検出され、補体価は低値を示し、血中には抗DNA抗体が多量に検出された(140 U/ml)。この患者の血清中抗DNA抗体の等電点を分析してみると、明らかに陽性に荷電した抗DNA抗体が存在していた。しかし、高用量のプレドニゾロン投与により、病状が緩解し、尿蛋白、補体価が正常範囲に回復すると共に血流中の抗DNA抗体価は減少し(10 U/ml)、特に陽性荷電抗DNA抗体が顕著に減少した。このような陽性荷電抗DNA抗体の血中からの消失は尿蛋白の減少と相関することを、さらに5例のループス腎炎患者で確認し、そのうちの2例をFig. 1に示した。さらに、精製した陽性荷電抗DNA抗体と中性抗DNA抗体のヘパラン硫酸に対する反応性を調べてみると、Fig. 2に示すように陽性荷電抗DNA抗体はヘパラン硫酸、DNAのいずれにも反応したのに対して、中性抗DNA抗体はDNAと反応するもののヘパラン硫酸に対する反応性は陽性荷電抗DNA抗体よりも低かった。以上のように、SLE患者の陽性荷電抗DNA抗体は尿蛋白と密接に関連しており、陽性荷電の抗DNA抗体がヘパラン硫酸に交差反応することが示された。

5) ループス腎炎とヘパラン硫酸

ヘパラン硫酸は、腎糸球体基底膜を構成する主要なグリコサミノグリカンであり、腎糸球体基底膜の荷電バリアの維持に重要な役割を果たしている<sup>41)</sup>。さらに、ヘパラン硫酸は腎糸球体基底膜のサイズ選択バリアの維持にも重要な役割を果たしていることが示され、腎糸球体基底膜におけるヘパラン硫酸の陰性荷電の減少や中和が蛋白尿を惹き起こすことが実験動物において示されている<sup>42)</sup>。また、先天性腎症患者でもヘパラン硫酸が構成するポリアニオン部位の減少が観察されている<sup>43)</sup>。糸球体の透過性を司る機能に加えて、ヘパラン硫酸が構成するアニオン部位は血流中の抗原、抗体や免疫複合体の糸球体への沈着に寄与している<sup>44)</sup>。従って、陽性荷電抗DNA抗体が、ヘパラン硫酸により構成される腎糸球体基底膜のアニオン部位に結合することはループス腎炎の発症において重要なことであり、これによって生理的機能が障害され、局所の炎症を惹き起こしていると考えられる。

陽性荷電抗DNA抗体がどのような機序でヘパラン硫酸に結合するのかわからないが、ループス腎炎患者の腎組織で見られる糸球体基底膜の障害は、陽性荷電抗DNA抗体がヘパラン硫酸などの基底膜のアニオン部位構成成分に *in situ* 免疫複合体形成メカニズムを介して直接結合することによって惹き起こされると考えられる。以上のように、陽性荷電抗DNA抗体と腎糸球体基底膜の陰性荷電分子との間での *in situ* 免疫複合体形成がヒトにおけるループス腎炎の発症に重要な役割を果たしていると考えられると筆者らは結論した<sup>40)</sup>。

6) 陽性荷電抗DNA抗体をコードする免疫グロブリン軽鎖可変領域遺伝子<sup>45)</sup>

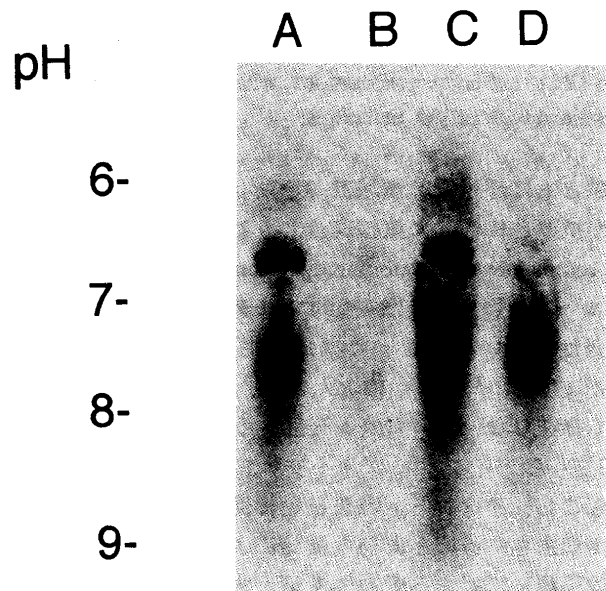
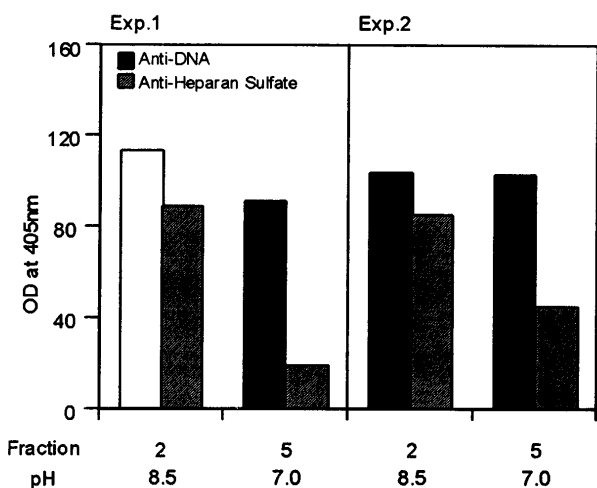


Fig.1. The association of decreased proteinuria with disappearance of cationic anti-DNA antibodies. Sera were collected from the two patients with active lupus nephritis at the onset of the disease and after remission with glucocorticoid treatment (lane A, case 5 at the onset; lane B, case 5 after remission; lane C, case 6 at the onset; lane D, case 6 after remission). Anti-DNA antibodies were purified from 1 ml each of the patient's sera.

抗体分子は、構造上不均一であるが、基本的には2本の軽鎖および2本の重鎖の4本のポリペプチド鎖からなる。重鎖は抗体のクラスやサブクラスを示し、IgMの重鎖はμ鎖、IgGの重鎖はγ鎖と呼ばれる。軽鎖は、その定常領域の差によりκ(カッパー)鎖とλ(ラムダ)鎖に分けられている。多くの抗体の可変領域には極めて変化に富んだアミノ酸が存在する(超可変部領域)。重鎖、



**Fig. 2. Crossreactivity of cationic anti-DNA antibodies with heparan sulfate.** The anti-DNA antibody preparations collected by DNA-cellulose were separated by NEPHGE. The gel was sliced, and anti-DNA antibody preparation with various pI point from each gel slice was recovered. Reactivity of these anti-DNA antibody preparations with heparane sulfate was examined with ELISA technique.

軽鎖ともに超可変部領域は 3ヶ所存在しており、この部位が抗原と相補的に直接結合しうる部位（相補性決定部位 complementarity determining residue: CDR）である。

ループス腎炎を自然発症するモデルマウスでは、腎炎を発症していない若い時期に産生される抗DNA抗体はIgMのアイソタイプがほとんどで、陽性荷電の抗DNA抗体も存在しないが、腎炎を発症する時期の抗DNA抗体はIgG型へのアイソタイプスイッチおよび体細胞突然変異を起こし、すなわち、非自己を排除するための正常な抗体が産生されるのと同様な機序によって、抗原（その本体は不明）に対する親和性を増大することにより病原性に深く関与する陽性荷電を獲得するようになったと報告されている<sup>46-48</sup>。一方、ループス腎炎患者の陽性荷電の抗DNA抗体を産生するB細胞ハイブリドーマを確立することは困難であることから、ヒト腎炎惹起性の陽性荷電抗DNA抗体に関する分子生物学的産生機序の解析は遅れていた。

筆者らは、このような病原性の抗DNA自己抗体の分子生物学的産生機序を明らかにする目的で、重篤なループス腎炎患者Sの血清から得た陽性荷電抗DNA抗体軽鎖のN末端アミノ酸配列の解析を通じて陽性荷電抗DNA抗体の軽鎖 cDNAをクローニングし、さらに、この cDNAをコードする胚細胞型免疫グロブリン軽鎖可変領域 (IgV $\kappa$ ) 遺伝子の同定を行い、得られた陽性荷電抗DNA抗体軽鎖 cDNAを SC17と命名し、これをコードする胚細胞型遺伝子をSG3と命名した<sup>45</sup>。

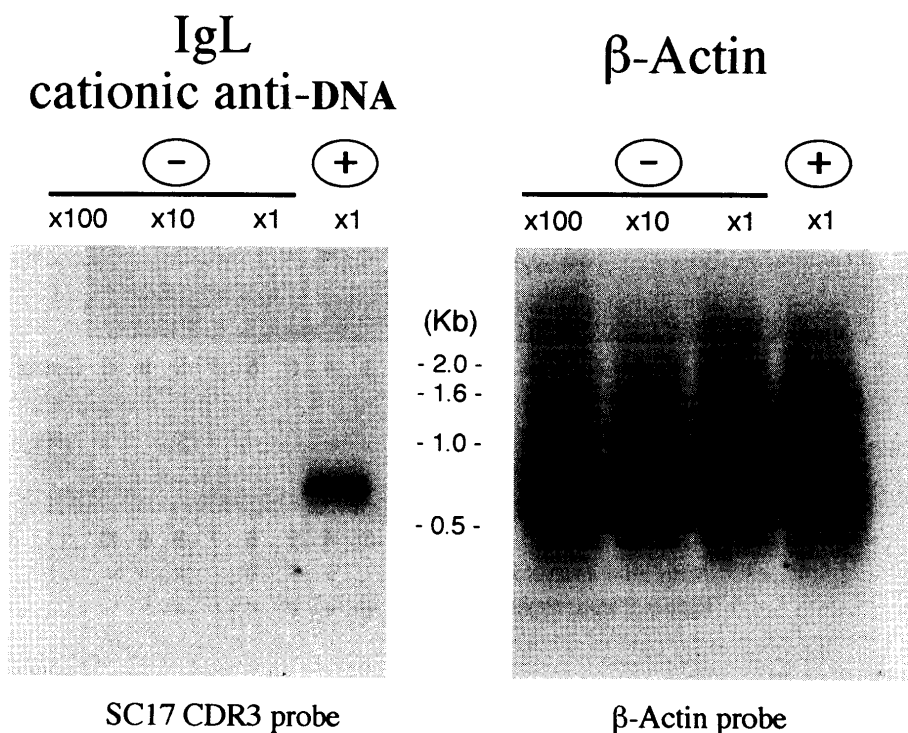
SC17と SG3の塩基配列の相同性は 98%と算出され、これらの塩基配列を比較すると、一つのサイレント突然

変異（アミノ酸の変異を起こしていない）を除いて、すべての突然変異は相補性決定部位（CDR）に起こっていた。また、SC17を翻訳したアミノ酸配列のCDRに多数存在する塩基性アミノ酸（アルギニン、ヒスチジン、リジン）や極性的中性アミノ酸（アスパラギン、グルタミン、グリシン）はDNAと共有結合することが知られている<sup>49,50</sup>。非常に興味深いことに、これらのアミノ酸をコードする部分の塩基配列はすべて胚細胞型IgV $\kappa$  遺伝子（SG3）由来であった。これらのことは、陽性荷電抗DNA抗体は非特異的なB細胞の活性化よりはむしろ、自己反応性B細胞の抗原特異的な活性化によって産生されたことを示唆する。さらに、SC17および SG3の推定アミノ酸配列から算出される等電点は全く一致した。病原性と深く関与していると考えられる陽性荷電抗DNA抗体SC17の高い等電点は SG3という胚細胞型遺伝子にあらかじめ用意されていることがわかる。

#### 7) SLE患者のDNA結合B細胞におけるSC17 mRNAの発現とループス腎炎<sup>45</sup>

B細胞の細胞表面にはB細胞レセプター（BCR）が発現されており、このBCRが抗原を認識するとB細胞は形質細胞へと分化してBCRと同じ抗原認識部位をもつ抗体を産生するようになる。この性質を利用して、重篤なループス腎炎を併発したSLE患者SからDNA結合B細胞とDNA非結合B細胞をDNAに結合するか否かによって分離した。両B細胞サブセットから得られた総RNAに対してSC17のRT-PCRを行い、PCR産物について SC17のCDR3部分をプローブにしてサザンハイブリダイゼーションを行った結果（Fig. 3）、DNA結合B細胞から得られた PCR産物に強いバンドが検出されたが、DNA非結合B細胞から得られたPCR産物には SC17CDR3プローブとハイブリダイズするバンドは全く検出されなかった。過剰量のcDNA (x10, x100)を用いてPCRを行っても、結果は同じであった。また、同時に非刺激下で 3日間培養した培養上清中の抗DNA抗体を ELISA法により測定したところ、DNA非結合B細胞の培養上清に抗DNA抗体は検出されなかったのに対して、DNA結合B細胞培養上清中には 4.2 U/mlの抗DNA抗体が検出された。

ここまでは、一人の重篤なループス腎炎患者Sから得られた陽性荷電抗DNA抗体の軽鎖遺伝子について述べてきた。しかし、SC17mRNAは、SLE患者のB細胞に共通に発現されているのか、さらには、SLE患者の中でもその臨床症状、特に腎炎の有無、によるサブポピュレーションに相関があるのかどうかという疑問が生じる。Fig. 4に示すように、患者S（Fig. 3）を含めて 3例の活動期ループス腎炎患者（No. 4とNo. 8, Fig. 4）からのB細胞においてのみ SC17mRNAの発現が認められた。ループス腎



**Fig.3. Expression of cationic anti-DNA antibody mRNA by anti-DNA antibody secreting B cells of the patient with lupus nephritis.** Peripheral blood B cells during the active lupus nephritis of the patient S were separated on the basis of DNA-binding ability by MACS apparatus. Resultant B cell subsets were tested for cationic anti-DNA antibody light chain mRNA expression by PCR-based technique and anti-DNA antibody secretion by ELISA. PCR products were hybridized with CDR3 probe of SC17 and  $\beta$ -actin probe. (+) indicates cDNA from DNA-binding B cells, whereas (-) indicates cDNA from B cells not capable of binding DNA. Ten and 100 times excess of cDNA from the DNA non-binding B cells were tested for the mRNA expression.

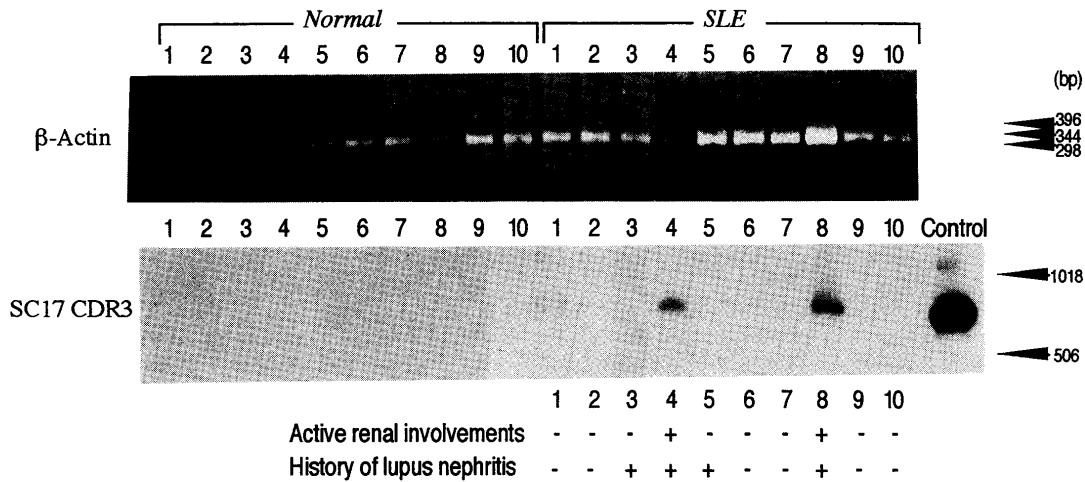
炎の既往があっても既に病状が緩解している患者 (No. 3 と No. 5) や健康人のB細胞には、この mRNAは検出されなかった。

正常な免疫反応において、抗原特異的な抗体を産生するB細胞クローンは抗原刺激により、その抗原に対する抗体を産生し、同時に体細胞突然変異による抗原親和性の増大を経てクローンの拡大を行うと考えられている<sup>51,52</sup>。この基本的な考え方に従うとすれば、腎炎惹起性の陽性荷電抗DNA抗体軽鎖 cDNA (SC17) は、自己反応性B細胞が抗原により刺激されることにより体細胞突然変異やそれに伴った抗体の親和性の増大によってクローンの拡大を行ってきたB細胞の産物であると考えられる。しかし、SC17に見られたCDRの突然変異が抗イデオタイプ抗体からの回避<sup>53</sup>や抗原との初回結合によって起こったもの<sup>54</sup>である可能性は現時点では否定できない。

前述のように、ループス腎炎を自然発症するモデルマウスの陽性荷電抗DNA抗体では、正常な抗体が産生されるのと同様な機序によって、抗原に対する親和性を増大することにより病原性に深く関与する陽性荷電を獲得したことが示唆されている<sup>46-48</sup>。しかし、ループス腎炎患者では陽性荷電抗DNA抗体の cDNA (SC17)は新規な免疫

グロブリンV $\kappa$ 胚細胞型遺伝子(SG3)に由来し、SG3の塩基配列から推定されるタンパク質の計算上の等電点は非常に高く(pI= 9.4)、SG3から体細胞突然変異を起こして産生されたと考えられるSC17の塩基配列からアミノ酸配列を翻訳して算出した等電点と同じであった。また、SC17の CDRに存在し、陽性荷電を持ちDNAとの結合に関与するとされているアルギニン残基<sup>49,50</sup>をコードする塩基配列はすべてSG3に由来するものであった。すなわち、ループス腎炎惹起に関与する抗DNA抗体の陽性荷電は胚細胞型遺伝子に由来するものであり、ヒトにおいては、体細胞突然変異は必ずしも自己抗体を病原性に導くわけではないことが示された。

このように免疫グロブリンV $\kappa$ 胚細胞型遺伝子の選択とその使用が抗DNA抗体の病原性を、時には、ループス腎炎患者の臨床症状を決定しているのかもしれない。しかしながら、ヒトループス腎炎においても、ループス腎炎マウスでみられたような体細胞突然変異が中性等電点の抗DNA抗体を陽性荷電に導くような例もあるかもしれない。最近、マウスの抗DNA抗体が性質的に異なる3つのクラスに分類されている。第1のクラスは自然自己抗体と呼ばれ、体細胞突然変異を起こしていないIgMアイ



**Fig. 4. Expression of SC17 mRNA in B cells of SLE patients with or without renal involvements.** SC17 mRNA expression of peripheral blood B cells from 10 SLE patients (except the patient S, see Fig. 3) was analyzed. The SLE patients contained 2 patients with active renal involvements, 2 patients of lupus nephritis in complete remission, and six SLE patients without renal involvements (non-renal SLE). Ten normal volunteer donor served as a control group. PCR products were hybridized with CDR3 probe of SC17.  $\beta$ -Actin cDNA was amplified simultaneously. As a control, cloned SC17 cDNA in pBluescript vector was included.

ソタイプ自己抗体であり、多くの抗原と交差反応する。このような自己抗体は、自己免疫疾患患者と同様に健康者でも見られ、非特異的なB細胞の活性化により産生されると考えられている<sup>55,56</sup>。第2のクラスは、高親和性のIgGアイソタイプの自己抗体であり、交差反応性は低く体細胞突然変異を含んでいる。このクラスの自己抗体は自己免疫疾患と関連する<sup>57</sup>。第3のクラスは、IgGアイソタイプの抗DNAモノクローナル抗体であり、高い抗原特異性、病原性、陽性荷電を持つにも拘わらず、その遺伝子には全く体細胞突然変異を含まない<sup>58</sup>。SC17はこれら3つのクラスの中で3番目のクラスに最も近いと考えられるが、実際にはSC17に体細胞突然変異が起こっており、ループス腎炎患者に出現する腎炎惹起性の陽性荷電抗DNA抗体の病原性獲得には、SG3のような特別な胚細胞型遺伝子を使用することに加えて、体細胞突然変異による抗原（現在のところ特定できない）への親和性増大の両メカニズムが重要であると考えられる。

ヒト免疫グロブリン遺伝子座の構造や機能は、既に報告されており<sup>59,60</sup>、理論的に機能的であると考えられる胚細胞型V $\kappa$ 遺伝子のレパートリーと実際に発現されている抗体のV $\kappa$ 遺伝子のレパートリーは必ずしも一致しないことが明らかとなってきた<sup>59</sup>。当然のことながら、

実際に発現される抗体のV $\kappa$ 遺伝子レパートリーは原則的には免疫系によって選択されているはずであるが、遺伝子再構成されにくい位置に配座するV $\kappa$ 遺伝子あるいは自己反応性抗体を産生する可能性の高いV $\kappa$ 遺伝子などは使用されにくい。SG3遺伝子は、Kleinら<sup>59</sup>が報告しているA30遺伝子 (Fig.5)と1塩基を除いて全く同じ塩基配列であった。このA30遺伝子座の塩基配列には全く異常は認められないのにも拘わらず、A30遺伝子産物の実際の発現を見てみると、244クローン解析した中で、わずか3クローンしか存在せず、この遺伝子が特殊な遺伝子であることを想像させる。マウスにおいて自己反応性を示すVh遺伝子として知られているVH81X遺伝子も希にしか発現されないことが報告されている<sup>61</sup>。このように、SG3に由来する自己抗体を発現するB細胞はネガティブセレクションを受け、このB細胞が成熟して自己抗体を産生するのは希であろうと考えられる。異常な荷電を持つ抗体蛋白質は、抗体産生B細胞にとって望ましくないかあるいは有害であり、それ故、これらの蛋白質をコードするV $\kappa$ 遺伝子の使用が希であるのかもしれない。

この時点で、SG3は腎炎惹起性遺伝子である可能性が考えられるわけだが、逆に、自己抗体の遺伝子欠損と自己免疫疾患の関係を検討した一連の報告がある。ヒトの

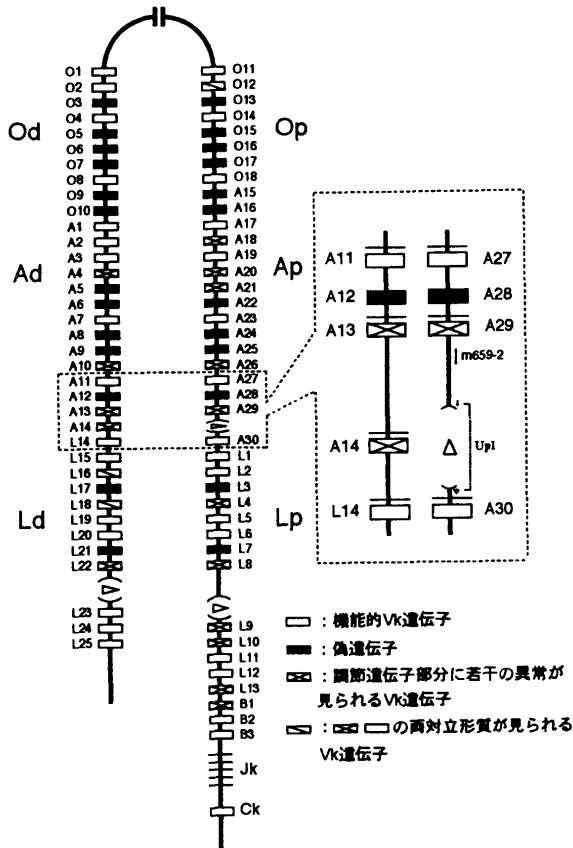


Fig.5. The schematic structure of human immunoglobulin Vκ gene loci.

自己抗体の重鎖遺伝子レパートリー中に hv3005様遺伝子と 1.9III様遺伝子が存在することは知られているが、SLE患者、慢性関節リウマチ患者および健康人の間でゲノムの制限酵素切断多型 (RFLP)を比較すると、自己免疫疾患患者で有意に hv3005様遺伝子の上流に欠失が認められ、このレパートリーの欠損がB細胞のレパートリー形成およびそのホメオスタシスに間接的に異常を引き起こし、自己免疫疾患へと導くと報告されている<sup>62-64</sup>。この報告とは対照的に、Fig. 3においてSC17の発現が活動期ループス腎炎患者に限定されていることが示され、SC17の発現調節あるいは SG3の胚細胞型遺伝子上での存在様式とループス腎炎発症の関係について興味を持たれた。

8) ヒト免疫グロブリン軽鎖の胚細胞遺伝子多型と自己免疫疾患

ヒト免疫グロブリン Vκ 遺伝子座は第2染色体に存在し<sup>65</sup>、p(Cκ proximal)領域 (Op, Ap, Lp; Fig. 5)、d(Cκ distal)領域 (Od, Ad, Ld; Fig. 5)、W領域の3種のクラスター中に約 80種類のVκ 遺伝子が存在することが知られている<sup>59,66-68</sup>。健康人には、この遺伝子座に関して少なくとも 9種のプロタイプ、16種の多型が存在する<sup>69</sup>。このような多型のうち、あるタイプは慢性関節リウマチと相関することが報告されている<sup>70,71</sup>。

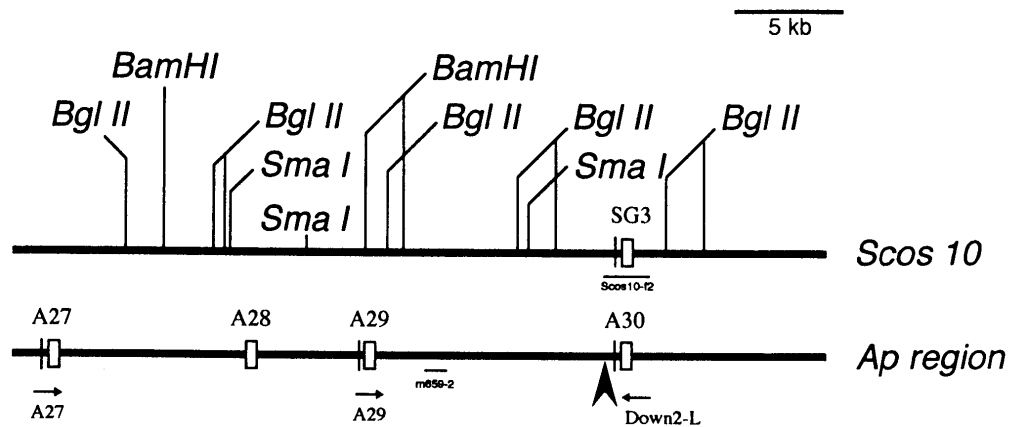
さらに、抗DNA抗体をコードする2種の免疫グロブリン重鎖可変領域遺伝子の多型が自己免疫疾患の発症と相関すること<sup>72-74</sup>、また、別の重鎖可変領域 (Vh)遺伝子ハプロタイプが自己抗体産生に関与していることが報告されている<sup>75</sup>が、SLEとVκ クラスターのハプロタイプや多型の相関についての報告はない。

A30遺伝子は (SG3との異同については後述するが)、ヒトVκ 遺伝子座の Ap領域に存在する (Fig. 5)。d領域はp領域のコピーであると考えられており、両領域のVκ 遺伝子配列は、同一ではないが、非常に類似している。すなわち、Fig. 5の拡大部分に示すように、A11遺伝子はA27遺伝子と、A13遺伝子はA29遺伝子と、L14遺伝子はA30遺伝子と非常に高い相同性を示す。イントロン部分も同様である。A14遺伝子に相当する部分はAp領域には存在せず、A30遺伝子の直上流に (△) で示す部分に欠失 (breakpoint)が存在することが知られている。このような欠失はVκ 遺伝子座の他の部分にも幾つか存在し、進化の過程において生じたと考えられている<sup>76</sup>。この部分に多型が存在する可能性が高いと考えられる。

9) 陽性荷電抗DNA抗体軽鎖をコードする胚細胞型遺伝子座の解析<sup>77)</sup>

重篤なループス腎炎患者Sの好中球ゲノムから単離したSG3を含むコスミドクローン (Scos10)は 36.5kbのインサートDNAを持ち、Bam HI, Bgl II, Sma IIによる制限酵素地図は、Fig. 6の上段に示した。Lautner-Rieskeら<sup>76</sup>が報告しているヒトVκ 遺伝子座と比較すると、Scos10の制限酵素地図は A27, A28, A29 および A30遺伝子を含むAp領域 (Fig. 6下段)とほぼ一致した。

Scos10をSG3遺伝子のエクソンを切断しないXba IとHind IIIで消化し、SG3プローブとハイブリダイズする2.3kbのフラグメント (Scos10-f2, Fig. 6)の塩基配列を決定した。Scos10-f2 はVκ 遺伝子を1つ含み、そのエクソンの塩基配列は SG3遺伝子のエクソンの塩基配列と1塩基を除いて全く同一であった。また、Scos10-f2に含まれていたVκ 遺伝子の上流の塩基配列はA30遺伝子の上流に存



**Fig.6. Restriction maps of Scos 10 and position of primers and probes.** Restriction maps of Scos 10 and approximate positions of long oligonucleotide primers used for a long PCR study. Scos 10 was mapped by restriction endonucleases including Bam HI, Bgl II and Sma I. Proximal A region of human Ig Vκ locus, essentially same with Scos 10, was postulated for comparison (76). Scos 10-f2 was a Xba I / Hind III fragment of Scos 10 containing A30 gene, and its nucleotide sequence was determined after subcloning into pBluescript II vector. Arrowhead represents a breakpoint reported by Lautner-Rieske et al. (76).

在する欠失 (breakpoint)部分を含む LINEホモロジー領域としてDNAデータベースに登録されている HSBP65912の塩基配列と同一であったことから、SG3遺伝子、すなわち、Scos10-f2に含まれているVκ遺伝子、はKleinら<sup>59)</sup>および Lautner-Rieskeら<sup>76)</sup>が報告しているA30遺伝子であると決定した。

患者SからクローニングしたA30遺伝子座の塩基配列においてヘプタマー、ノナマー配列やプロモーター領域には何の異常も認められなかったことから、このVκ遺伝子はループス腎炎患者において正常に機能していると考えられた。また、健常人でA30遺伝子が正常に機能していることは既に報告されている<sup>59)</sup>。健常人から、この遺伝子座をクローニングし、その塩基配列をループス腎炎患者由来の塩基配列と比較すると、上流のイントロンと下流のイントロンに若干の塩基配列の違いが認められたが、TATAボックス、リーダー配列、エクソン、ヘプタマー配列などの必須遺伝子の領域には差異が認められなかった。それではなぜ、陽性荷電抗DNA抗体軽鎖遺伝子(SC17)mRNAはループス腎炎患者に特異的に発現していた (Fig. 4)のであろうか？

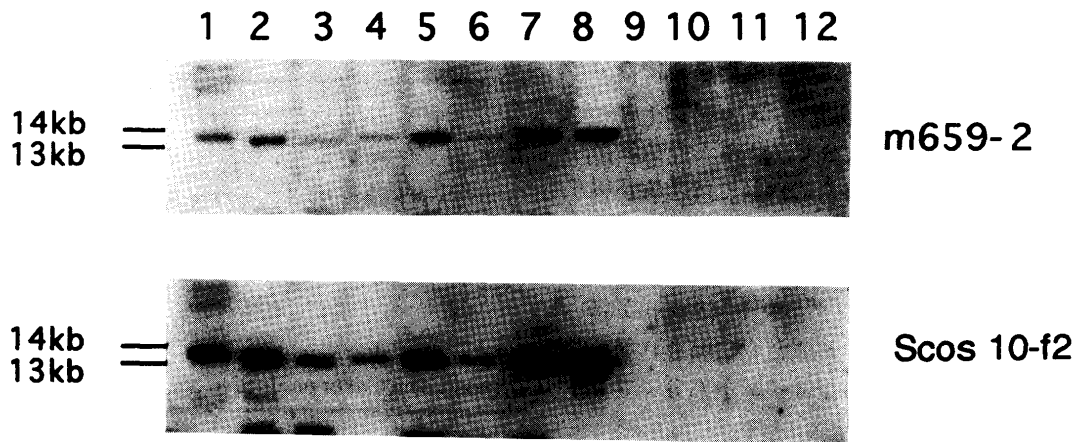
A30遺伝子の上流には欠失 (breakpoint)が存在し (Fig. 5, 6)、この欠失は進化の過程で遺伝子の脱落あるいは転座が起こったことを示す<sup>76)</sup>。腎炎陰性SLE患者のA30遺伝子座に欠損が存在する可能性を、ロングPCR法を用いて遺

伝子上のさらに広い範囲で検討した。ロングPCRには、Fig. 6下段に示すA29プライマーとDown2-Lプライマーを用い、A30遺伝子座に欠失がない場合に予想される13.5kbのバンドをm659-2プローブ (Fig. 5 拡大部分, Fig. 6下段)および Scos10-f2プローブ (Fig. 6上段)を用いたサザンハイブリダイゼーション法により検出した。その代表例をFig. 7に示したように、健常人 29例中 22例に13.5kbのバンドが検出され、残りの 7例からは検出されなかった。また、ループス腎炎患者では 9例すべてにバンドが検出されたのに対して、腎炎陰性 SLE患者では 9例中8例でバンドは検出されず、バンドが検出されたのは 1例のみであった。以上のように、腎炎陰性のSLE患者ではSG3/A30遺伝子座に大きな欠損が存在することが示された。このように、腎炎陰性 SLE患者の殆どの SG3/A30遺伝子座に異常が存在し、腎炎惹起性の陽性荷電抗DNA抗体軽鎖をコードする SG3/A30遺伝子が機能を失わない、腎障害から免れている可能性が考えられた。

#### 10) SLE患者および健常人のB細胞における自己反応性免疫グロブリンレセプターの receptor editing<sup>77)</sup>

Fig. 8に抗体軽鎖の産生機構および receptor editing メカニズム<sup>78-80)</sup>を図示した。抗体の産生を行うB細胞は様々な分化段階を経て抗体産生細胞すなわち形質細胞へと成





**Fig. 7. Long distance PCR in Ap region of the genome from patients with / without nephritis.** Long distance PCR between A29 primer and Down2-L and subsequent hybridization study were performed. Long distance PCR products from normal individuals (Lane 1-4), patients with lupus nephritis (Lane 5-8) and lupus patients without nephritis (Lane 9-12) were loaded on a 0.6% agarose gel and hybridized with m659-2 probe, which was isolated from the downstream region of A29 germline gene by Pargent (69) (see Fig. 5,6). The blot was also hybridized with Scos 10-f2 probe containing A30 gene. The size of the amplified products are approximately 13.5 kb.

熟する。骨髄において、リンパ系幹細胞（胚細胞型DNA）が重鎖遺伝子の再構成を行い、 $\mu$ 鎖を細胞質内にもつpre-B細胞になる。次いで、軽鎖遺伝子の再構成が起こり、ここで重鎖、軽鎖の遺伝子はB細胞DNAとなり、その細胞表面にIgMを発現する未熟B細胞となる。さらに、IgM, IgDを細胞表面に持つ成熟B細胞へと抗原非依存的に分化し、最終的には、抗原刺激により形質細胞へと分化し、抗体を産生する。この最終分化段階において同時にクラススイッチおよび体細胞突然変異を起こし、IgM以外の、そして、より抗原に対する親和性の高い抗体を分泌するようになる。骨髄中で抗原非依存的に分化している未熟B細胞の段階で抗原レセプター（細胞表面のIgM）に強く反応するものが存在すれば、それはすなわち、自己抗原であるが、この未熟B細胞は自己反応性B細胞と判定され、B細胞DNAの再構成段階から抗体遺伝子の再構築を行うというreceptor editingメカニズムが最近提唱された<sup>78-80)</sup>。

これまで述べてきたように、ループス腎炎患者と腎炎陰性SLE患者との間にはSG3/A30遺伝子に関しての大きな違いが認められたが、健康人とループス腎炎患者との間には違いが認められなかった。しかし、ループス腎炎患者において、おそらく、自己抗原により活性化され

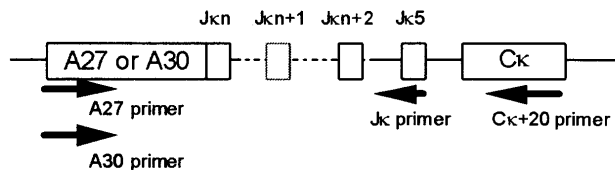
た自己反応性B細胞がSG3/A30遺伝子とJ $\kappa$ 2遺伝子およびC $\kappa$ 遺伝子との再構成を完結させて、腎炎惹起性陽性荷電抗DNA抗体軽鎖遺伝子SC17mRNAを発現しており、健康者では、この発現が見られなかったことをFig. 4で示した。従って、健康人とループス腎炎患者との間でSC17mRNA産生制御機構に違いが存在するはずである。

そこで、陽性荷電抗DNA抗体軽鎖遺伝子SG3/A30の再構成メカニズムについて、以下の仮説をたて、これを検証した。すなわち、SG3/A30遺伝子が骨髄中の未熟B細胞で再構成を成功させて細胞表面に発現すると、この自己反応性の抗原レセプターはいずれ、その自己抗原に反応することになるが、この自己抗体が検出されない健康者では、その反応により、receptor editingメカニズムによるrecombination activating genesの活性化を介してSG3/A30よりもさらに上流のV $\kappa$ 遺伝子と、J $\kappa$ 2遺伝子よりも下流のJ $\kappa$ 遺伝子が第2の再構成を起こして自己反応性を失うという仮説である(Fig. 8)。第2の再構成が転座によって成功すれば、最初に再構成されたA30-J $\kappa$ 2遺伝子は健康人のB細胞のゲノムではC $\kappa$ 遺伝子と離れた位置に反対向きに存在するはずである。Fig. 9に、これを証明する方法を示した。SG3/A30遺伝子の対照として、健康人において非常に高い頻度で発現されることが知られ

ているA27遺伝子<sup>59)</sup>を利用した。

A27あるいは SG3/A30遺伝子が再構成を起しておれば、A27プライマーあるいはA30プライマーとJ $\kappa$ プライマー<sup>81)</sup>を用いたB細胞ゲノムの PCRで300bp以下の産物が得られる。そして、さらに receptor editing によりこの免疫グロブリンレセプターが排除されていない場合には、A27プライマーあるいはA30プライマーとC $\kappa$ プライマーを用いたB細胞ゲノムのロングPCRで 6kb以下の産物が得られ、排除されている場合にはこのPCRでは産物が得られないことになる。

Fig. 10に示すように、1例を除いて試験した総ての健康人B細胞ゲノムで A30-J $\kappa$ 2フラグメント (300bp)が得られ、逆に、A30-C $\kappa$ フラグメントは全く検出されなかった。さらに、上記のA30-J $\kappa$ 2のジョイント部分にフレ



	PCR products		Suggested Rearrangement
	A27 or A30/Jk	A27 or A30/Ck	
Case 1	+	+	VJC (Productive)
Case 2	+	-	VJ (nonproductive or productive one edited by inversion)

Fig.9. Rearrangement pattern of A30 J $\kappa$ 2 Ck segments in B cell genomic DNA in patients with SLE. Schematic representation of long distance PCR for detecting receptor editing in B cells.

1 1) ゲノムの多型および receptor editing メカニズムとループス腎炎<sup>77)</sup>

Pargentら<sup>69)</sup>は、23例のヒトゲノムの制限酵素パターンを比較することにより、ヒト免疫グロブリン V $\kappa$  遺伝子座には 16の多型が存在することを報告している。ヒト免疫グロブリン V $\kappa$  遺伝子座は二つの類似しているけれども同一ではないコピーで構成されており、C $\kappa$  遺伝子に近い方を p(proximal)領域、遠い方を d(distal)領域と呼んでいる<sup>82)</sup> (Fig. 5)。これら二つの領域は元来、一つの遺伝子座に由来するものであり、進化の過程で現在の形に増幅されたと考えられている。進化と共にコピーが増幅されて一つの大きなクラスターを形成するようになったことが、明確に証明されている例がある。それは、11個のV $\kappa$  遺伝子から成るW領域と呼ばれるクラスターであり、第2染色体長腕に存在する。Zimmerら<sup>66)</sup>は、W 領域クラスターは、最初に第2染色体の短腕から長腕に転座し、その後、2段階で増幅されて現在の形になったことを示しており、このクラスターの中で転座や増幅が起こったと考えられる部分の塩基配列は、AluやLINEの配列と相関性が高いことを指摘している<sup>83,84)</sup>。陽性荷電抗DNA抗体軽鎖の胚細胞型遺伝子であるA30はp領域に存在し、その0.8kb上流にも LINE配列と相関性を示す領域が存在する。この領域を d領域と比較すると欠失 (breakpoint) が存在することがわかっている<sup>66)</sup>。従って、進化の過程においてヒトのあるポピュレーションで、A30遺伝子のすぐ上流で A30遺伝子の再構成に影響を与えるような遺

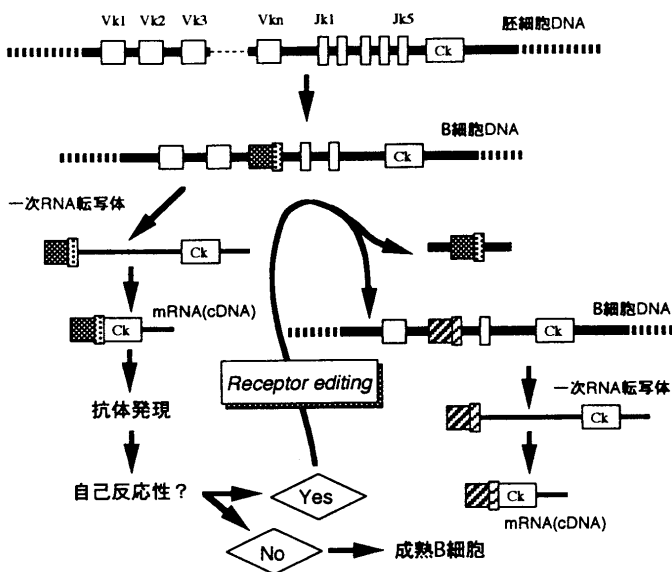
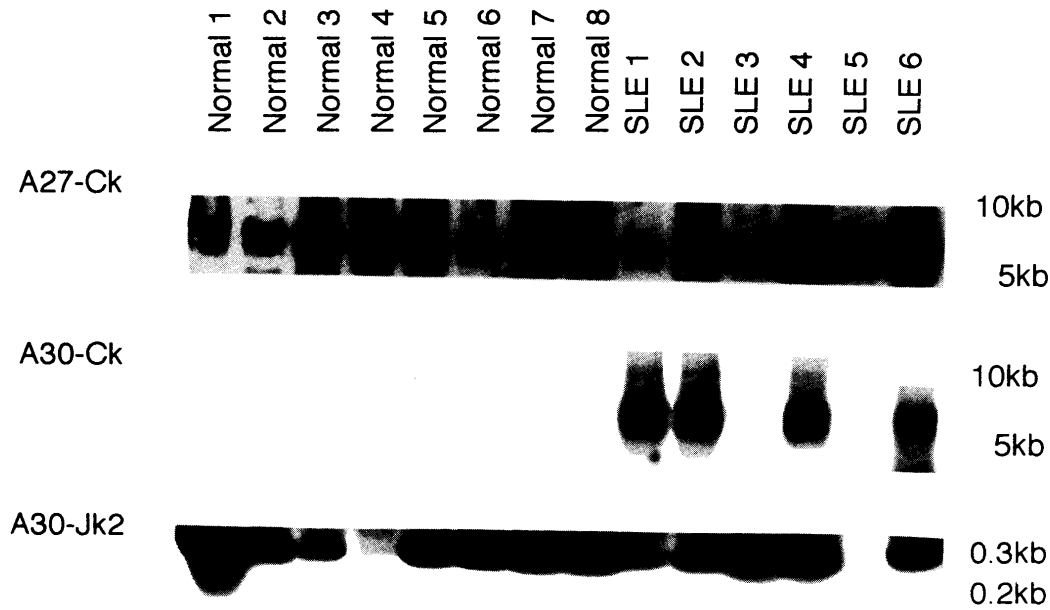


Fig. 8. Receptor editing mechanism.

一ムシフトなどの異常は無いことも確認された。これに対して、殆どの SLE患者B細胞ゲノムでA30-J $\kappa$ 2フラグメントもA30-C $\kappa$ フラグメントも得られた。SLE5の患者は腎炎陰性 SLE患者であり、前述したように、SG3/A30遺伝子が欠損していると考えられる。また、対照として行った A27-C $\kappa$ フラグメントは試験に用いたB細胞ゲノムの全例から得られた。従って、仮説通り、健康人B細胞ゲノムではA30は排除されており、SLE患者B細胞ゲノムでは何らかの異常により、A30は排除されていないことが示された。



**Fig.10. Rearrangement pattern of A30 Jk2 Ck segments in B cell genomic DNA in patients with SLE.** Results of long distance PCR detecting receptor editing in B cells. Long distance PCR between A27 primer or A30 primer and Ck+20 primer (approximately 6 kb) was carried out to study whether A27-Ck and A30-Ck rearranged products were present within the B cell genomic DNA. Patients 1, 2, 3, 4 and 6 had renal diseases, whereas patient 5 lacked renal manifestation.

伝子配列の欠失、変異などが起こっている可能性も考えられる。前述のとおり、腎炎陰性のSLE患者と少数例の健常人のSG3/A30遺伝子座には欠損が存在した。従って、ヒトはSG3/A30遺伝子座に関して少なくとも2つのサブポピュレーションに分類でき、SG3/A30遺伝子座に異常のないポピュレーションに属するヒトがSLEになるとreceptor editingメカニズムに異常を来たし、A30-J $\kappa$ -C $\kappa$ 産物(SC17)が血流中に出現し、ループス腎炎を発症する。これに対して、A30遺伝子座に何らかの欠損を持つもう一つのポピュレーションに属するヒトがSLEになって、receptor editingメカニズムに異常をきたしても、SG3/A30遺伝子欠損のため腎炎を惹き起こさないと考えられる。

免疫自己寛容を確立維持するメカニズムとして、自己反応性リンパ球のクローン排除<sup>85,86</sup>、免疫不応答<sup>87</sup>、自己反応性B細胞の抗原レセプターのreceptor editing<sup>78-80</sup>が考えられている。クローン排除は普通、自己反応性リンパ球のアポトーシスを示すが、自己反応性のB細胞表面免疫グロブリンレセプターをもう一度遺伝子の再構成の段階からやり直すというreceptor editingのメカニズムもこの範疇に含まれるのかもしれない。

Bensimonら<sup>88</sup>は、SLE患者から得られたO-81イディオタイプ陽性、つまり病原性<sup>89,91</sup>の抗DNA抗体のV $\kappa$ 遺伝子を検討することにより、調べたすべての抗DNA自己抗

体V $\kappa$  cDNAはV $\kappa$ 遺伝子座の3'末端から280kb以内に存在する胚細胞型V $\kappa$ 遺伝子に由来すること、および、これらのクローンの殆どが初回の再構成産物であったことを示した。さらに、自己抗体の多くは上流のJ $\kappa$ エクソン(V $\kappa$ 遺伝子座に近い位置のJ $\kappa$ エクソン)を使用していることも知られており、これはreceptor editingが起こっていないことによると考えられる。以上のことは、抗原を免疫することによって誘導される抗体の遺伝子はV $\kappa$ 遺伝子座の1400kbにわたる広い範囲から由来していることと対照的である。腎炎惹起性の陽性荷電抗DNA抗体軽鎖可変領域をコードするA30遺伝子もV $\kappa$ 遺伝子座の3'末端から250kbの位置に存在し、SC17はJ $\kappa$ 2という上流のJ $\kappa$ エクソンを使用していたことから、上述の病原性抗DNA抗体イディオタイプの例と類似している。

骨髄でのB細胞分化における未成熟細胞から成熟B細胞への遷移状態でreceptor editingの異常によって末梢のリンパ組織に出現する抗DNA抗体産生B細胞はDNA、交差反応抗原などによって抗原特異的な様式で刺激を受け、クローンの拡大を行い、さらにその可変領域に体細胞突然変異を蓄積してゆくと考えられる。SG3/A30遺伝子はKleinら<sup>59</sup>によって遺伝子の構造上、機能的には問題のないものとして分類されているが、実際発現されているV $\kappa$ 遺伝子のレパトリーを調べてみるとSG3/A30の発現

は希であったことが報告されている。この事実を説明する一つの仮説として、SG3/A30遺伝子は自己反応性抗体をコードしており、正常なB細胞の成熟課程において receptor editing などのメカニズムによって排除されることが考えられる。

#### 引用文献

- 1) 橋本博史、皮膚科 Mook, 7, エリテマトーデスの臨床 p.12, 金原出版、(1986).
- 2) S. R. Block, J. B. Winfield, M. D. Lockshin, W. A. D'Angelo and C. L. Christian, *Am. J. Med.*, **59**, 533 (1975).
- 3) H. Hashimoto, H. Tsuda, T. Matsumoto, H. Nasu, Y. Takasaki, Y. Shokawa, S. Hirose, P. I. Terasaki and Y. Iwaki, *J. Rheumatol.*, **12**, 919 (1985).
- 4) E. D. Murphy and J. B. Roths, Genetic Control of Autoimmune Disease, Elsevier/North Holland, New York, p. 207 (1978).
- 5) J. B. Roths, E. D. Murphy and E. M. Eicher, *J. Exp. Med.*, **159**, 1 (1984).
- 6) H. Smith and A. D. Steinberg, *Annu. Rev. Immunol.*, **1**, 175 (1983).
- 7) A.N. Theofilopoulos and F.J. Dixon, *Adv. Immunol.*, **37**, 269 (1985).
- 8) V. L. Woods Jr. and N. J. Zvaifler, Textbook of Rheumatology. 3rd edition. Vol 2. W. N. Kelly, E. D. Harris, S. Ruddy and C. B. Sledse, editors. W. B. Saunders, Inc., Philadelphia, p. 1077 (1989).
- 9) E. M. Tan, Textbook of Rheumatology. 11th edition, D. J. MacCarty, editor. Lea & Febiger, Philadelphia, p. 1049 (1989).
- 10) D. A. Horwitz, Textbook of Rheumatology. 11th edition. D. J. MacCarty, editor. Lea & Febiger, Philadelphia, p. 1055 (1989).
- 11) T. Sakane, A. D. Steinberg and I. Green, *Arthritis Rheum.*, **21**, 657 (1978).
- 12) T. Sakane, A. D. Steinberg and I. Green, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 3464 (1978).
- 13) J. F. Delfraissy, P. Segond, P. Galanaud, C. Wallon, P. Massias and J. Dormont, *J. Clin. Invest.*, **66**, 141 (1980).
- 14) M. Linker-Israeli, A. C. Bakke, R. C. Kitridou, S. Gendler, S. Gillis and D. A. Horwitz, *J. Immunol.*, **130**, 2651 (1983).
- 15) Y. Murakawa, S. Takada, Y. Ueda, N. Suzuki, T. Hoshino and T. Sakane, *J. Immunol.*, **130**, 2651 (1983).
- 16) W. W. Ginsburg, F. D. Finkelman and P. E. Lipsky, *Clin. Exp. Immunol.*, **35**, 76 (1979).
- 17) T. Sakane, N. Suzuki, S. Takada, Y. Ueda, Y. Murakawa, T. Tsuchida, Y. Yamauchi and T. Kishimoto, *Arthritis Rheum.*, **31**, 80 (1988).
- 18) N. Suzuki and T. Sakane, *J. Clin. Invest.*, **83**, 937 (1989).
- 19) N. Suzuki, T. Sakane and E. G. Engleman, *J. Clin. Invest.*, **85**, 238 (1990).
- 20) 市川陽一、田中広寿、山田秀裕、吉田 正、赤真秀人、Systemic Lupus Erythematosus, リウマチ学、同文書院, p. 614 (1989).
- 21) N. F. Rothfield, Textbook of Rheumatology, 11th edition. D. J. MacCarty, editor. Lea & Febiger, Philadelphia., p. 1022 (1989).
- 22) P. H. Schur and J. Sandson, *N. Engl. J. Med.*, **278**, 533 (1968).
- 23) J. B. Winfield, I. Faiferman and D. Koffler, *J. Clin. Invest.*, **59**, 90 (1977).
- 24) C. Bruneau and J. Benveniste, *J. Clin. Invest.*, **64**, 191 (1979).
- 25) G. J. Fournie, *Kidney Int.*, **33**, 487 (1988).
- 26) P. M. Rumore and C. R. Steinman, *J. Clin. Invest.*, **86**, 69 (1990).
- 27) A. D. Steinberg, J. S. Smolen, T. Sakane, S. Kumagai, C. Morimoto, T. M. Chused, I. Green, F. Hirata, K. A. Siminovitch and R. T. Steinberg, Immune Mechanisms in Renal Disease. N. B. Cummings, A. F. Michael and C. B. Wilson, editors. Plenum Publishing, New York. p. 529 (1982).
- 28) B. H. Hahn and F. M. Ebling, *J. Clin. Invest.*, **71**, 1728 (1983).
- 29) S. Izui, P. H. Lambert and P. A. Miescher, *Clin. Exp. Immunol.*, **30**, 384 (1977).
- 30) D. Eilat, *Immunol. Today*, **6**, 123 (1985).
- 31) F. Ebling and B. H. Hahn, *J. Clin. Lab. Immunol.*, **9**, 139 (1980).
- 32) V. J. Gauthier and M. Mannik, *J. Immunol.*, **145**, 3348 (1990).
- 33) D. V. Vlahakos, M. H. Foster, S. Adams, M. Katz, A. A. Ucci, K. J. Barret, S. K. Datta and M. P. Madaio, *Kidney Int.*, **41**, 1690 (1992).
- 34) T. Oite, S. R. Batsford, M. J., Mihatsch, H. Takamiya and A. Vogt, *J. Exp. Med.*, **155**, 460 (1982).
- 35) G. R. Gallo, T. Caulin-Glaser and M. E. Lamm, *J. Clin. Invest.*, **67**, 1305 (1981).
- 36) H. G. Rennke, R. S. Cotran and M. A. Venkatachalam, *J. Cell Biol.*, **67**, 638 (1975).
- 37) R. M. Termaat, K. Brinkman, J. C. Nossent, A. J. G. Swaak, R. J. T. Smeenk and J. H. M. Berden. *Clin. Exp. Immunol.*, **82**, 268 (1990).
- 38) S. Shivakumar, G. C. Tsokos and S. K. Datta, *J. Immunol.*, **143**, 103 (1989).
- 39) H. Yoshida, M. Yoshida, S. Izui and P. H. Lambert, *J. Clin. Invest.*, **76**, 685 (1985).
- 40) N. Suzuki, T. Harada, Y. Mizushima and T. Sakane, *J. Immunol.*, **151**, 1128 (1993).
- 41) L. G. Hunsicker, T. P. Shearer and S. J. Shaffer, *Kidney Int.*, **20**, 7 (1981).
- 42) W. M. Deen, B. D. Myers and B. M. Brenner, Contemporary Issues in Nephrology. Nephrotic Syndrome. Vol. 9, B. M. Brenner, and J. H. Stein, editors. Churchill Livingstone, New York. p. 1 (1982).
- 43) R. L. Vernier, D. J. Klein, S. P. Sisson, J. D. Mahan, T. R. Oegema and D. M. Brown, *N. Engl. J. Med.*, **309**, 1001 (1983).
- 44) W. A. Border, H. J. Ward, E. S. Kamil and A. H. Cohen, *J.*

- Clin. Invest.*, **69**, 451 (1982).
- 45) T. Harada, N. Suzuki, Y. Mizushima and T. Sakane, *J. Immunol.*, **153**, 4806 (1994).
- 46) S. M. Behar, D. L. Lustgarten, S. Corbet and M. D. Scharff, *J. Exp. Med.*, **173**, 731 (1991).
- 47) D. M. Tillman, N. -T. Jou, R. J. Hill and T. N. Marion, *J. Exp. Med.*, **176**, 761 (1992).
- 48) T. N. Marion, D. M. Tillman, N.-T. Jou and R. J. Hill, *Immunol. Rev.*, **128**, 123 (1992).
- 49) B. Diamond, J. B. Katz, E. Paul, C. Aranow, D. Lustgarten and M. D. Scharff, *Annu. Rev. Immunol.*, **10**, 731 (1992).
- 50) M. Z. Radic, J. Mackle, J. Erikson, C. Mol, W. F. Anderson and M. Weigert, *J. Immunol.*, **150**, 4966 (1993).
- 51) C. Rada, S. K. Gupta, E. Gherardi and C. Milstein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 5508 (1991).
- 52) T. Manser, B. Parhami-Seren, M. N. Margolies and M. L. Geftter, *J. Exp. Med.*, **166**, 1456 (1987).
- 53) M. R. Barbouche, B. Guilbert, S. Makni, Y. Gorgi, K. Ayed and S. Avrameas, *Clin. Exp. Immunol.*, **91**, 196 (1993).
- 54) J. L. Claflin, J. George, C. Dell and J. Berry, *J. Immunol.*, **143**, 3054 (1989).
- 55) A. Kaushik, A. Lim, P. Poncet, X. R. Ge and G. Dighiero, *Scand. J. Immunol.*, **27**, 461 (1988).
- 56) R. Baccala, T. V. Quang, M. Gilbert, T. Ternynck and S. Avrameas, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 4624 (1989).
- 57) M. Shlomchik, M. Mascelli, H. Shan, M. Z. Radic, D. Pisetsky, A. Marshak-Rothstein and M. Weigert, *J. Exp. Med.*, **171**, 265 (1990).
- 58) R. Shefner, G. Kleiner, A. Turken, L. Papazian and B. Diamond, *J. Exp. Med.*, **173**, 287 (1991).
- 59) R. Klein, R. Jaenichen and H. G. Zachau, *Eur. J. Immunol.*, **23**, 3248 (1993).
- 60) C. Huber, K. F. Schable, E. Huber, R. Klein, A. Meindl, R. Thiebe, R. Lamm and H. G. Zachau, *Eur. J. Immunol.*, **23**, 2868 (1993).
- 61) G. D. Yancopoulos, S. V. Desiderio, M. Paskind, J. F. Kearney, D. Baltimore and F. W. Alt, *Nature*, **311**, 727 (1984).
- 62) P. P. Chen, K. A. Siminovitch, N. J. Olsen, R. A. Erger and D. A. Carson, *J. Clin. Invest.*, **84**, 706 (1989).
- 63) P.-M. Yang, N. J. Olsen, K. A. Siminovitch, T. Olee, F. Kozin, D. A. Carson and P. P. Chen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 7907 (1990).
- 64) T. Olee, P.-M. Yang, K. A. Siminovitch, N. J. Olsen, J. Hillson, J. Wu, F. Kozin, D. A. Carson and P. P. Chen, *J. Clin. Invest.*, **88**, 193 (1991).
- 65) S. Malcolm, P. Barton, C. Murphy, M. A. Ferguson-Smith, D. L. Bentley and T. H. Rabbitts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 4957 (1982).
- 66) F.-J. Zimmer, H. Hameister, H. Schek and H. G. Zachau, *EMBO J.*, **9**, 1535 (1990).
- 67) H. G. Zachau, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, **371**, 1 (1990).
- 68) H. G. Zachau, *Gene*, **135**, 167 (1993).
- 69) W. Pargent, K. F. Schable and H. G. Zachau, *Eur. J. Immunol.*, **21**, 1829 (1991).
- 70) A. Meindl, H. Kellner, M. Schattenkirchner and H. G. Zachau, *Exp. Clin. Immunogenet.*, **7**, 20 (1990).
- 71) G. Moxley, *Arthritis Rheum.*, **35**, 19 (1992).
- 72) P. P. Chen, K. A. Siminovitch, N. J. Olsen, R. A. Erger and D. A. Carson, *J. Clin. Invest.*, **84**, 706 (1989).
- 73) P.-M. Yang, N. J. Olsen, K. A. Siminovitch, T. Olee, F. Kozin, D. A. Carson and P. P. Chen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 7907 (1990).
- 74) T. Olee, P.-M. Yang, K. A. Siminovitch, N. J. Olsen, J. Hillson, J. Wu, F. Kozin, D. A. Carson and P. P. Chen, *J. Clin. Invest.*, **88**, 193 (1991).
- 75) E. K. Shin, F. Matsuda, H. Nagaoka, Y. Fukita, T. Imai, K. Yokoyama, E. Soeda and T. Honjo, *EMBO J.*, **10**, 3641 (1991).
- 76) A. Lautner-Rieske, C. Huber, A. Meindl, W. Pargent, K. F. Schable, R. Thiebe, I. Zoicher and H. G. Zachau, *Eur. J. Immunol.*, **22**, 1023 (1992).
- 77) N. Suzuki, T. Harada, S. Mihara and T. Sakane, *J. Clin. Invest.*, **98**, 1843 (1996).
- 78) D. Gay, T. Saunders, S. Camper and M. Weigert, *J. Exp. Med.*, **177**, 999 (1993).
- 79) S. L. Tiegs, D. M. Russell and D. Nemazee, *J. Exp. Med.*, **177**, 1009 (1993).
- 80) M. Z. Radic, J. Erikson, S. Litwin and M. Weigert, *J. Exp. Med.*, **177**, 1165 (1993).
- 81) M. Mochizuki, N. Suzuki, M. Takeno, H. Nagafuchi, T. Harada, H. Kaneoka, N. Yamashita, K. Hirayama, T. Nakajima, Y. Mizushima, S. Yamamoto and T. Sakane, *Eur. J. Immunol.*, **24**, 1536 (1994).
- 82) A. Meindl, H.-G. Klobeck, R. Ohnheiser and H. G. Zachau, *Eur. J. Immunol.*, **20**, 1855 (1990).
- 83) Y. Kariya, K. Kato, Y. Hayashizaki, S. Himeno, S. Tarui and K. Matsubara, *Gene*, **50**, 345 (1986).
- 84) J. Skowronski, T. G. Funning and M. E. Singer, *Mol. Cell. Biol.*, **8**, 1385 (1988).
- 85) D. A. Nemazee and K. Burki, *Nature*, **337**, 562 (1989).
- 86) C. Chen, Z. Nagy, M. Z. Radic, R. R. Hardy, D. Huszar, S. A. Camper and M. Weigert, *Nature*, **373**, 252 (1995).
- 87) C. C. Goodnow, J. Crosbie, S. Adelstein, T. B. Lavoie, S. J. Smith-Gill, R. A. Brink, H. Pritchard-Briscoe, J. S. Wotherspoon, R. H. Loblay, K. Raphael, R. J. Trent and A. Bastn, *Nature*, **334**, 676 (1988).
- 88) C. Bensimon, P. Chastanger and M. Zouali, *EMBO J.*, **13**, 2951 (1994).
- 89) C. Demaison, P. Chastanger, J. Theze and M. Zouali, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 514 (1994).
- 90) T. Muryoi, T. Sasaki, A. Hatakeyama, S. Shibata, M. Susuki, J. Seino and K. Yoshinaga, *J. Immunol.*, **144**, 3856 (1990).
- 91) P. Chastagner, C. Demaison, J. Theze and M. Zouali, *Scand. J. Immunol.*, **39**, 165 (1994).
- 本総説は岐阜薬科大学博士論文 (乙第222号) の内容を中心にまとめたものである。