



Title	C3 nephritic factorの補体系に及ぼす影響 : とくにC3bBbに対する安定化作用の検討
Author(s)	中西, 功
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32958
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	中 西 功
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 5 2 3 5 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	C3 nephritic factor の補体系に及ぼす影響 ——とくにC3bBbに対する安定化作用の検討——
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 阿 部 裕 (副査) 教 授 天 野 恒 久 教 授 薮 田 百 治

論 文 内 容 の 要 旨

〈目 的〉

C3nephritic factor (以下 NeF)作用機序につき, in vitro でのC3bBbに対する安定化作用と β_1 Hによる制御の受け方を, 主としてproperdin (以下P)との比較で検討し, NeFのin vivoにおける存在意義を明らかにすることを目的とした。

〈方 法〉

(1)血清: 健常人20名より採取した血清をプールしたものを正常人血清 (以下 NHS) として用いた。NeF陽性血清は3例のpartial lipodystrophy (以下 PLD) 患者より採取した血清を用いた。(2)補体成分: alternative pathway (以下 A.P.)系の補体蛋白であるP, B, D, C3, C5 および補体系の制御蛋白である β_1 H, C3b-INaは, 新鮮ヒト血清または血漿より精製したものを使用した。(3)補体成分活性の測定: intermediate cell, 補体成分等の reagent を用いて測定した。(4)NeF活性の測定と精製: Mg-EGTA 存在下で患者血清と NHS を37℃, 30分反応後, C3溶血活性を測定することにより NeF 活性を定量した。また PLD 患者血清より NeF を精製した。(5)ZX 形成の kinetics: GVB で10倍希釈した血清にzymosanを0.5mg/mlの割合で加え37℃で反応させ, 一定時間ごとに採取した反応液を遠心し, 沈査(ZX)をDGVBで洗滌後これにC3またはC5を反応させ, その不活化の程度を%で表わしてZXのC3またはC5分解活性とした。

〈成 績〉

[I] PLD3症例の血清補体像とNeF活性: 血清補体価(CH50)はNHSの21.2%, 19.0%, 47.3%と低く, C3溶血活性が他の補体成分に較べ著しく低値(NHSの10%以下)を示した。NeF活性は3例とも

高値を示し、その活性は患者血清中の IgG 分画に存在し、また感作ヒツジ赤血球(EA)上の $\overline{\text{C3bBb}}$ を安定化するが $\overline{\text{C42}}$ を安定化する作用はまったく認めなかった。

[II] NeF の作用機序

- 1) EA 上の $\overline{\text{C3bBb}}$ に対する NeF の作用: NeF は P と同様に dose-dependent な $\overline{\text{C3bBb}}$ 安定化作用を示した。P の $\overline{\text{C3bBb}}$ に対する安定化作用は、 $\overline{\text{C3bBb}}$ に P と $\beta_1\text{H}$ を同時に作用させても、一度形成された $\overline{\text{C3bBb}}$ に $\beta_1\text{H}$ を作用させても $\beta_1\text{H}$ によって強い抑制を受けた。一方 NeF の $\overline{\text{C3bBb}}$ に対する安定化作用は P に比べ $\beta_1\text{H}$ の抑制を受けにくく、一度形成された $\overline{\text{C3bBbNeF}}$ はとくに $\beta_1\text{H}$ に対して安定であった。
- 2) ZX 形成における NeF の作用: NHS に zymosan を反応させたときに形成される ZX の C 3 および C 5 分解活性は、血清と zymosan との反応時間が約 5~10 分で最高(Tmas)となり、反応時間が長くなるとともに分解活性は低下する。一方 PLD 血清による ZX 形成の Tmax は約 30 分と遅れ、その活性も低く、とくに C 5 分解活性は著しく低かった。しかし反応開始後 60 分でも ZX の活性はほとんど低下しなかった。また NeF を加えた NHS を zymosan に反応させた場合も PLD 血清を用いて形成した ZX と同様に、安定な ZX の形成が認められた。
- 3) 液相(fluid phase)における NeF の作用:
 - a) C 3, B, D を反応させることにより形成された液相中の $\overline{\text{C3bBb}}$ に対する NeF または P の安定化作用およびこれにおよぼす $\beta_1\text{H}$ の影響を、反応液中の C 3 の溶血活性の低下を指標にして検討した。EA 上の $\overline{\text{C3bBb}}$ に対してと同様、NeF は P に比較して強い $\overline{\text{C3bBb}}$ の安定化能を持ち、また NeF による $\overline{\text{C3bBb}}$ の安定化作用は $\beta_1\text{H}$ による抑制を受けにくく、一度形成された $\overline{\text{C3bBbNeF}}$ はとくに $\beta_1\text{H}$ に対して安定であった。
 - b) 血清中に存在する plasmin などの影響を除外する目的で、正常血清中の約 1/10 の蛋白量の P, B, D, $\beta_1\text{H}$, C 3 b-INa および C 3 を含む混合液を用いて NeF の作用を検討した。NeF は dose-dependent に $\overline{\text{C3bBb}}$ を安定化する作用を持ち、また kinetics を見ると、NHS に NeF を加え 37°C で反応させたときと同様ゆるやかな sigmoid curve を描きながら C 3 を不活化した。上記混合液にさらに C 5 を加え 37°C, 120 分反応させたが、NeF を加えた反応系では C 3 溶血活性は 90% 以上低下するにもかかわらず、C 5 の溶血活性の低下はほとんど認められなかった。

〈総括〉

- (1) NeF 陽性の PLD 患者血清の補体像では CH50 は低値を示し、補体成分では C 3 溶血活性のみが著しく低下していた。患者血清中の NeF には A. P 系の C 3 convertase である $\overline{\text{C3bBb}}$ のみを安定化する作用をみとめた。
- (2) EA 上または zymosan 上に形成された $\overline{\text{C3bBb}}$ に対し、NeF は P に比較して強い安定化作用をもち、この NeF の $\overline{\text{C3bBb}}$ に対する安定化作用は P とは異なり、 $\beta_1\text{H}$ の阻害を受けにくいことがわかった。
- (3) 液相において、すなわち精製した補体系蛋白を用いた反応系でも、NeF は P に比較し強い $\overline{\text{C3bBb}}$ の安定化作用をもち、また NeF によって安定化された $\overline{\text{C3bBb}}$ は $\beta_1\text{H}$ に対して安定であった。
- (4) 固相では NeF による $\overline{\text{C3bBb}}$ 安定化作用により安定な C 3 および C 5 分解活性をもつ $\overline{\text{C3bBb}}$

および $\overline{C3bnBb}$ が形成されるが、液相では NeF が存在しても C5 分解活性を持つ $\overline{C3bnBb}$ に形成されにくいことがわかった。

論文の審査結果の要旨

C3 nephritic factor が見い出される partial lipodystrophy 患者が、特有の血清補体像（すなわち C3 活性は著しい低値を示すが、C5 活性は正常である）を示すのは、C3 nephritic factor による液相での作用、すなわち液相では C3 nephritic factor により安定な C3 分解活性を持つ $\overline{C3bBb}$ が形成されるが、C5 分解活性を持つ $\overline{C3bnBb}$ は形成されにくいことによるということを明らかにし得た点で、本論文は価値ある研究と認められる。