

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32958">https://hdl.handle.net/11094/32958</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

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	<b>C3 nephritic factor の補体系に及ぼす影響</b> ——とくに $\overline{\text{C3bBb}}$ 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  $\overline{\text{C3bBb}}$ に対する安定化作用と  $\beta_1\text{H}$ 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  $\beta_1\text{H}$ , C3b-INAH 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°C, 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°C 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症例の血清補体価と 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  $\overline{C3bBb}$  を安定化するが  $\overline{C42}$  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  $\overline{C3bBb}$  に対する NeF の作用：NeF は P と同様に dose-dependent な  $\overline{C3bBb}$  安定化作用を示した。P の  $\overline{C3bBb}$  に対する安定化作用は、 $\overline{C3bBb}$  に P と  $\beta_1H$  を同時に作用させても、一度形成された  $\overline{C3bBb}$  に  $\beta_1H$  を作用させても  $\beta_1H$  によって強い抑制を受けた。一方 NeF の  $\overline{C3bBb}$  に対する安定化作用は P に較べ  $\beta_1H$  の抑制を受けにくく、一度形成された  $\overline{C3bBbNeF}$  はとくに  $\beta_1H$  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(T<sub>max</sub>)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 T<sub>max</sub> 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  $\overline{C3bBb}$  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  $\beta_1H$  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  $\overline{C3bBb}$  に対してと同様、NeF は P に比較して強い  $\overline{C3bBb}$  の安定化能を持ち、また NeF による  $\overline{C3bBb}$  の安定化作用は  $\beta_1H$  による抑制を受けにくく、一度形成された  $\overline{C3bBbNeF}$  はとくに  $\beta_1H$  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,  $\beta_1H$ , 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  $\overline{C3bBb}$  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 CH 50 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  $\overline{C3bBb}$  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  $\overline{C3bBb}$  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  $\overline{C3bBb}$  に対する安定化作用は P とは異なり、 $\beta_1H$  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  $\overline{C3bBb}$  の安定化作用をもち、また NeF によって安定化された  $\overline{C3bBb}$  は  $\beta_1H$  に対して安定であった。
- (4) 固相では NeF による  $\overline{C3bBb}$  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  $\overline{C3bBb}$

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。