原 著

順天堂医学 42(1)
p. 72 ~ 81 (1996)

IgA 腎症の進展における糸球体細胞外基質成分の 変化とサイトカインの関与

Expression of extracellular matrix (ECM) components and various
cytokines in glomeruli in patients with IgA nephropathy

倉 本 孝 雄*

TAKAO KURAMOTO, M.D.

今回, IgA 腎症の進展機序を明らかにする目的でⅣ型コラーゲン, ラミニン, フィブロネクチン, I 型コラーゲンなどの糸球体細胞外基質 (ECM) 成分の糸球体内分布と IL-1, IL-2, PDGF・AA 鎖, PDGF・BB 鎖, TNF- α などのサイトカイン・成長因子の発現を蛍光抗体法により検索した. その結果, IgA 腎症病変の進展につれて IgA, C3 の沈着と平行して, これら ECM (フィブロネクチン・ラミニン) が糸球体メサンギウム領域に増生・蓄積し, さらに糸球体毛細血管壁内皮細胞下へ進展していることが確認された. また, 組織障害の高度な症例では IL-1, IL-2, PDGF・AA 鎖, PDGF・BB 鎖, TNF- α が糸球体メサンギウム領域を中心に染色された. 以上より, IgA 腎症の進展には, ECM の産生異常と蓄積が関与していると思われる, そうした現象にはこれらサイトカイン・成長因子の関与が示唆された.

キーワード: 糸球体細胞外基質成分, 糸球体障害, サイトカイン, IgA 腎症

Key words: ECM components, glomerular injuries, cytokines, IgA nephropathy

緒 言

IgA 腎症は, Berger¹⁾によって報告された慢性糸球体腎炎の一つであり, 免疫組織学的には, 糸球体メサンギウム領域や一部糸球体毛細血管壁への循環性 IgA (主として IgA 1) と補体 C3 の顆粒状沈着を特徴としている. IgA 腎症の糸球体病変は, 一般に炎症所見が軽度で, メサンギウム細胞の軽度の増殖とメサンギウム基質の増生によるメサンギウム領域の肥厚にとどまっているものが

多い. しかし, なかには炎症性病変が急速に進行し, 糸球体係蹄のボウマン嚢との癒着や半月体形成を示し, さらには糸球体硬化・線維化へと進展する症例もみられる²⁾. こうした糸球体硬化の進展にはⅣ型コラーゲン, ラミニン, フィブロネクチンといった糸球体細胞外基質 (extracellular matrix; ECM) の産生異常 (産生亢進・分解低下など) が関与しているとされている. 本症における ECM の産生には IgA 型免疫複合体・補体・活性酸素種・糸球体内血行動態の変化やサイトカイン・成長因子が深く関わっていると考えられている. サイトカイン・成長因子は, 生体内の多くの細胞から産生・分泌され, 生体の細胞間相互作用を担う生理活性物質として広く知られているが, 糸球体腎炎の進展・増悪にも重要な役割を担っている.

* 順天堂大学医学部内科学教室腎臓内科学講座
Division of Nephrology, Department of Internal
Medicine, Juntendo University School of
Medicine, Tokyo, Japan
[Sept. 1, 1995 原稿受領] (Oct. 26, 1995 掲載決定)

今回、IgA腎症の糸球体病変と各種細胞外基質(ECM)成分の変化ならびにサイトカイン発現との関連性について、蛍光抗体法により検索したので報告する。

対象と方法

1. 対象

順天堂大学腎臓内科を受診し、腎生検により確定診断の得られた原発性IgA腎症23例を対象とし、摘出腎(剖検および手術時)の正常腎組織7例を対照とした。IgA腎症の病理組織学的分類は既報の分類³⁾を用いたが、今回対象とした23例の内訳は、Grade I (“minimal”) 5例・Grade II (“slight”) 6例・Grade III (“moderate”) 6例・Grade IV (“advanced”) 6例であった。IgA腎症Grade I (“minimal”)の組織像は、メサンギウム領域の軽度の巣状、局所性の肥厚を示すもので、Grade II (“slight”)はメサンギウム細胞の軽度の増殖とメサンギウム基質の軽度のびまん性増生を示すものである。Grade III (“moderate”)の組織像は、メサンギウム細胞の増殖を伴ったメサンギウム基質の伸展による糸球体毛細血管壁の局所性の肥厚を示すものであり、Grade IV (“advanced”)は、Grade IIIの変化に加え糸球体係蹄のボウマン嚢との癒着・半月体形成・線維化・糸球体のglobalな硬化、ならびに高度な間質性病変を伴ったものである。今回は光顕的観察により、Grade IおよびIIをIgA腎症の軽度群、Grade IIIおよびIVを高度群として2群に大別した。

2. 蛍光抗体法

採取した腎組織は、液体窒素で迅速凍結した。鏡検用標本は-25℃のクリオスタットで厚さ約3 μm に薄切し室温で乾燥後、リン酸緩衝液(PBS; pH 7.4)で3分間、3回洗浄した。染色は室温30分間の反応とした。

蛍光抗体直接法に用いた抗血清は、FITC標識ヤギ抗ヒトIgA、C₃抗血清(各々Cappel社製1:10-1:40)である。蛍光抗体間接法に用いた抗血清ならびに抗体は、(1)ウサギ抗ヒト7S・IV

型コラーゲンポリクローナル抗血清(Chemicon社製1:40)、(2)ウサギ抗ヒトフィブロネクチン(FN)ポリクローナル抗血清(Biochemical社製1:40)、(3)ウサギ抗ヒトラミニン(LN)ポリクローナル抗血清(Chemicon社製1:40)、(4)ウサギ抗ヒトI型コラーゲンポリクローナル抗血清(Chemicon社製1:20)、(5)抗ヒトIL-1抗血清(Genzyme社製1:40)、(6)抗ヒトIL-2抗血清(Genzyme社製1:40)、(7)抗ヒトPDGF・AA鎖およびBB鎖抗血清(Genzyme社製1:40)ならびに、(8)抗ヒトTNF α 抗血清(Genzyme社製1:40)である。二次抗体としては、FITC標識のヤギ抗マウスIgG抗血清(1:40)、ヤギ抗ウサギIgG抗血清(1:20)(いずれもCappel社製)を用いた。以上の抗血清および抗体の特異性については、使用前にあらかじめ検討した。

標本はZeiss社製暗視野蛍光顕微鏡で観察した⁴⁾。蛍光の強さの判定は、最も強いものを3(+), はっきり認められるが弱いものを1(+), その中間を2(+), 痕跡程度に認められるものをtrace(±), 完全に認められないものを(-)とした。また、蛍光強度の半定量を行うため、(-)を0点、(±)を0.5点、1(+), 1点、2(+), 2点、3(+), 3点として評価した⁵⁾。

3. 統計学的検定

Mann-Whitney UテストとWilcoxonテストにより行った。

結 果

I. IgA, C₃および細胞外基質(ECM)成分の分析

1. 正常腎糸球体

IgA, C₃は、糸球体および間質には全く認められなかった。IV型コラーゲン7Sドメインは、糸球体メサンギウム領域と糸球体毛細血管壁(glomerular capillary wall; GC)沿いにびまん性一様に認められた。特に、GC沿いには線状パターンを呈していた。フィブロネクチンは、GCには認められず、メサンギウム領域にのみ分布し

表-1 Immunofluorescence of IgA, C₃ and extracellular matrix components in glomeruli from normal renal tissues and IgA nephropathy

		IgA		C ₃		7S Type IV collagen		FN		LN		Type I collagen	
		Mes	Gc	Mes	Gc	Mes	Gc	Mes	Gc	Mes	Gc	Mes	Gc
normal renal tissues													
	1	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+	—	—
	2	—	—	—	—	+	±	+	—	+	±	—	—
	3	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+	—	—
	4	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+	—	—
	5	—	—	—	—	+	±	+	—	+	±	—	—
	6	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+	—	—
	7	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+	—	—
IgA nephropathy													
mild	1	++	—	+	—	+	+	++	—	+	+	—	—
	2	++	—	++	—	+	+	++	—	+	+	—	—
	3	+++	+	++	—	+	+	++	—	+	+	—	—
	4	+++	—	++	—	±	+	++	—	+	+	—	—
	5	+++	—	++	—	±	±	++	—	+	+	—	—
	6	+++	—	+++	—	±	+	++	—	+	+	—	—
	7	++	+	++	+	±	+	++	+	+	+	—	—
	8	++	—	++	—	+	+	++	—	+	+	—	—
	9	+++	+	++	—	+	+	++	—	+	+	—	—
	10	+++	—	++	—	+	+	++	—	+	+	—	—
	11	+++	+	++	—	+	+	++	—	+	+	—	—
advanced	1	+++	+	+	—	±	±	++	+	+	++	+	+
	2	+++	++	++	+	+	+	+++	±	+	++	—	—
	3	+++	+	++	—	+	+	+++	+	+	++	—	—
	4	+++	+	+++	—	+	+	+++	+	+	++	—	—
	5	+++	++	++	+	+	+	+++	+	+	++	—	—
	6*	+++	++	++	+	+	+	+++	++	+	+	—	—
	7*	+++	++	+++	+	+	+	+++	+	+	++	—	—
	8	+++	++	+++	+	+	+	+++	++	+	++	—	—
	9*	+++	+	++	+	+	+	+++	+	+	++	+	+
	10	+++	+	+++	+	+	+	+++	++	+	++	—	—
	11	++	+	++	+	+	+	+++	+	+	++	+	—
	12*	+++	+	++	+	+	+	+++	+	+	+	—	—

LN; laminin Mes; glomerular mesangial areas

FN; fibronectin Gc; glomerular capillary walls

*: negative staining of various cytokines as shown in Table 2

ていた。ラミニンは、メサンギウム領域と一部 GC に軽度に染色された。I 型コラーゲンは間質にのみ強く染色され、糸球体内には全くみられなかった (表-1, 図-1a~c)。

2. IgA 腎症

1) 軽度群 (Grade I, II)

IgA の沈着は、全例糸球体メサンギウム領域に認められ、IgA、C₃の GC への沈着は、それぞれ 11

図-1 a Immunofluorescence of extracellular matrix components in glomeruli from normal renal tissues ($\times 400$) 7S Type IV collagen

図-1 b Immunofluorescence of extracellular matrix components in glomeruli from normal renal tissues ($\times 400$) Fibronectin (FN)

図-1 c Immunofluorescence of extracellular matrix components in glomeruli from normal renal tissues ($\times 400$) Type I collagen

図-2 a Immunofluorescence of extracellular matrix components in glomeruli from a patient with IgA nephropathy (advanced stage) ($\times 400$) 7S Type IV collagen

例中4例(36.3%)・1例(9.1%)にみられたが、それらの沈着もごく局所的(巣状)で、しかも細顆粒状であった。IV型コラーゲン7Sドメインの分布は、メサンギウム領域とGC沿いに認められた。フィブネクチンはメサンギウム領域のみに強く認められ、GCにはみられなかった。一方、ラミニンはメサンギウム領域を中心に、GCにもびまん性に認められた。I型コラーゲンは、糸球体内には染色されなかった。このような糸球体

ECM成分の分布あるいは染色程度は、ラミニンを除き正常糸球体とほとんど差は認められなかった(表-1)。

2) 高度群(Grade III, IV)

IgAの沈着は全糸球体メサンギウム領域に限らず、GC沿いにも及んでいた。高度群でのIgA、C₃のGCへの沈着程度は、mean intensity scoreをみても対照群および軽度群に比べ明らかに高度であった(各々 $P<0.01$)(表-1, 図-3)。IgA、C₃

図-2b Immunofluorescence of extracellular matrix components in glomeruli from a patient with IgA nephropathy (advanced stage) ($\times 400$) Fibronectin (FN)

図-2c Immunofluorescence of extracellular matrix components in glomeruli from a patient with IgA nephropathy (advanced stage) ($\times 400$) Type I collagen

図-3 Mean intensity of IgA, C₃ and extracellular matrix components in the glomerular capillary walls of patients with IgA nephropathy

の沈着様式は、びまん性で顆粒状であった。

IV型コラーゲン7Sドメインの糸球体内分布と染色程度をみると、メサンギウム領域については、正常腎組織あるいはIgA腎症軽度群と比べ、ほとんど変わりなかった(表-1, 図-2a)。フィブロネクチンの染色分布と程度をみると、高度群ではメサンギウム領域における分布の増加とともに、GC沿いに進展し、びまん性に証明された。また、染色程度も高度であった。ラミニンのGCにおけ

る染色程度は mean intensity score をみても対照群や軽度群に比べ明らかに高度であった ($P < 0.01$) (表-1, 図-2b, -3)。一方、I型コラーゲンは間質のみならず、糸球体係蹄のボウマン囊との癒着部を中心に強く染色された(図-2c)。

II. 正常腎組織ならびにIgA腎症腎組織における各種サイトカインの局在

IgA腎症軽度群は11例全例、高度群は12例中8例および正常腎組織(7例)について、IL-1, IL-2, PDGF・AA鎖, PDGF・BB鎖, TNF- α の局在を蛍光抗体法により検索した。正常腎組織の糸球体には、IL-1, IL-2, PDGF・AA鎖, PDGF・BB鎖は全く染色されなかった。IgA腎症の軽度群においては、IL-1, PDGF・BB鎖およびTNF- α は糸球体メサンギウム領域、GC共に同定されなかった。IL-2およびPDGF・AA鎖は、おのおの11例中1例(9.1%)に認められたにすぎなかった。その染色部位は、共にメサンギウム領域であった。それに対し、高度群では、PDGF・AA鎖は8例中4例(50.0%)に認められ、IL-1, IL-2はおのおの1例(12.5%)に主としてメサンギウム領域に認められた。また、PDGF・BB鎖, TNF- α についても各2例にその存在が認められた(表-2, 図-4a, b)。しかし、IL-1, IL-2, PDGF・AA鎖

表-2 Immunofluorescence of various cytokines in glomeruli of patients with IgA nephropathy

		IL-1		IL-2		PDGFAA		PDGFBB		TNF- α	
		Mes	Gc	Mes	Gc	Mes	Gc	Mes	Gc	Mes	Gc
mild	1	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
advanced	1	+	+	-	-	±	+	+	+	+	-
	2	-	-	++	++	++	++	++	++	+	±
	3	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Mes; glomerular mesangial areas
Gc: glomerular capillary walls

Fig-4 a Immunofluorescence of various cytokines in glomeruli of patients with IgA nephropathy (advanced stage) (×400) PDGFAA

Fig-4 b Immunofluorescence of various cytokines in glomeruli of patients with IgA nephropathy (advanced stage) (×400) PDGFBB

PDGF・BB 鎖がいずれも染色されなかった 4 症例 (advanced ; 症例 6, 7, 9, 12) の ECM 成分の染色像をみると、フィブロネクチンやラミニンの染色程度の低下が認められた (表-1, -2)。これは、高度な糸球体硬化 (荒廃) によるものと思われた。

考 察

今回、IgA 腎症の軽度障害群と高度障害群における IgA, C₃ および糸球体細胞外基質 (ECM) 成分の糸球体内分布やその程度とサイトカインの糸球体内局在を検討した。その結果、IgA 腎症高度障害群では、糸球体メサンギウム領域のみならず、糸球体毛細血管壁内皮細胞下にも IgA, C₃, 7S・IV 型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンが多量に認められた。さらに、IgA 腎症高度障害群では、正常腎組織や IgA 腎症軽度障害群の糸球体では認められなかった I 型コラーゲンが糸球体係蹄のボウマン囊との癒着部を中心に局限して存在していた。これは間質系コラーゲンである I 型コラーゲンが、糸球体内への単球や活性化 T 細胞ならびに線維芽細胞の浸潤とともに、糸球体内に強く発現された可能性が考えられる⁶⁾。また、IgA 型免疫複合体や種々のサイトカインの刺激により、これら間質系コラーゲンの遺伝子発現に変化が生じた可能性も考えられる。事実、*in vitro* で培養メサンギウム細胞は、サイトカインの刺激の有無にかかわらず、I 型や III 型コラーゲンを産生・分泌することが証明されている^{7), 8)}。フィブロネクチンは、主としてメサンギウムで作られることから、IgA 腎症の進行した症例にみられた変化は、メサンギウム細胞での産生亢進・蓄積によるものであり、糸球体毛細血管壁 (GC) の変化は、フィブロネクチンの GC への二次的な伸展によるものと思われた。また一方では、これらの細胞外基質 (ECM) 成分を分解させるプロテナーゼなどの酵素系にも変化が生じていることが明らかにされており、今回、蛍光抗体法でみられた ECM 成分の増加は、産生と分解のバランスの乱れによる蓄積

の亢進を表している可能性も考えられる。しかしながら、メサンギウム細胞による ECM 成分の増加が、IgA 型免疫複合体のメサンギウム領域への沈着による直接的な影響によるものか、あるいは他の因子、たとえばサイトカインや成長因子などを介した機序によって惹き起こされたものかを明らかにすることはなかなか困難である。最近、Dobbelsteen⁹⁾ らは *in vitro* で dimeric あるいは polymeric IgA が、糸球体メサンギウム細胞からの IL-6 の産生放出を亢進させることを報告している。また、当講座の Horikoshi ら¹⁰⁾ は、ヒト培養メサンギウム細胞に IL-6 を添加することにより、その濃度勾配に従って、フィブロネクチン mRNA の産生が著明に亢進することを報告した。また、IL-1, IL-2, IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), 血小板由来成長因子 (PDGF), transforming growth factor- β (TGF- β) といったサイトカインや成長因子が、糸球体メサンギウム細胞を刺激し、糸球体 ECM 成分の産生を亢進させることが知られている^{11) ~17)}。

今回行った IgA 腎症腎組織におけるサイトカイン発現の観察では、軽度障害群に比べ高度障害群においては、少数ながら IL-1, IL-2, PDGF, TNF- α が糸球体メサンギウム領域を中心に認められた。IL-1, TNF- α は、主として単球/マクロファージ系の細胞によって産生されるが、糸球体メサンギウム細胞においても産生されている。また、これらはメサンギウム細胞の増殖やメサンギウム細胞からの活性酸素種の産生・分泌にも関与している。IL-2 は T 細胞から産生され、PDGF は、血小板・マクロファージ・内皮細胞や糸球体メサンギウム細胞で産生される。メサンギウム細胞は、EGF, TNF- α や bFGF などの刺激によって PDGF・A 鎖および B 鎖の mRNA を発現するが、メサンギウム細胞の分泌する PDGF は AA ホモダイマーの方が主であると考えられている¹⁸⁾。Gesualdo ら¹⁹⁾ は、PDGF・AB ヘテロダイマーに対する抗体を用いて、IgA 腎症腎組織について検討したところ、20 例中 14 例 (70.0%) に糸球体にその局在を認めている。著者が今回行った、

PDGF・AA, PDGF・BB ホモダイマーを用いた免疫組織学的検討では, PDGF・AA 鎖が高率(50%)に認められた。これらのサイトカイン発現は, 糸球体内の細胞増殖や半月体形成, 糸球体のボウマン嚢との癒着など高度障害群にみられたが, 全例にみられたわけではない。つまり, ECM, 特にフィブロネクチンやラミニンの発現が糸球体硬化により減弱していた高度障害例では, これら全ての発現が低下していた。しかし, サイトカインの産生から分泌までの期間が非常に短いため, これらの変化を蛍光抗体法により確実に同定することは難しいと思われる。最近, われわれは IgA 腎症の高度障害群において, 糸球体毛細血管壁の接着分子(ICAM-1)の発現亢進と糸球体内へのリンパ球・単球/マクロファージ・好中球浸潤が高度に認められることを報告している²⁰⁾。しかし, 今回の検討では, こうしたサイトカインを産生・分泌している細胞が, 糸球体内に浸潤した単球/マクロファージやリンパ球なのか, あるいは糸球体メサンギウム細胞なのかについては, 明らかにしえなかった。Yoshioka ら¹⁷⁾は, IgA 腎症の糸球体内の抗単球/マクロファージ抗体陽性細胞に IL-1 α ・IL-6, TNF- α ・mRNA のシグナルが認められることを immunoperoxidase-in situ hybridization により証明している。

以上より, IgA 腎症では糸球体メサンギウム領域における ECM 成分の産生や, 糸球体毛細血管壁へのこれらの侵入が, 糸球体毛細血管壁そのものにも機能的な変化を与えるものと思われる。また, こうした ECM の産生には, 一部の症例でサイトカインや成長因子の糸球体内発現亢進も関与していると思われる。しかし, ECM 産生については, 今回検索しなかった TGF- β をはじめ多くの因子が関与していると考えられており, 一層の検討が必要である。

結 語

今回, IgA 腎症における糸球体病変と各種糸球体細胞外基質成分の分布, ならびに糸球体内サイ

トカイン発現との関連性について蛍光抗体法により検討した。その結果, IgA 腎症では, IgA, C₃の沈着と平行して特にフィブロネクチン, およびラミニンが糸球体メサンギウム領域に増生・蓄積し, さらに糸球体毛細血管壁内皮細胞下へ伸展していることが明らかにされた。また, これらの変化にある種のサイトカインや, 成長因子が関わっている可能性が示された。

最後に, 本研究にご指導・ご助言を頂いた順天堂大学腎臓内科学講座富野康日己教授に深謝いたします。また, ご協力頂いた順天堂大学第二病理学講座白井俊一教授, ならびに腎臓内科学講座の諸先生にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Berger J: IgA deposits in renal disease. Transplant Proc, **1**: 933~944, 1969
- 2) Mustonen J, Pasternack A, Helin H, *et al.*: Clinicopathologic correlation in a series of 143 patients with IgA nephropathy. Am J Nephrol, **5**: 150~157, 1985
- 3) Tomino Y, Sakai H, Endoh M, *et al.*: Detection of immune complexes in polymorphonuclear leukocytes by double immunofluorescence in patients with IgA nephropathy. Clin Immunol Immunopathol, **24**: 63~71, 1982
- 4) 武田政博, 富野康日己: IgA 腎症における糸球体細胞外構成蛋白の変化と糸球体病変の進展増悪との関連性について, 順天堂医, **35**: 176~187, 1989
- 5) Tsushima Y, Tomino Y, Wang LN, *et al.*: Immunofluorescent analysis of extracellular matrix (ECM) components in glomeruli of the hepatic glomerulonephritis. Jpn J Nephrol, **35**: 949~955, 1993
- 6) Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y, *et al.*: Immunohistochemical analysis of extracellular components in the glomerular sclerosis of patients with glomerulonephritis. Clin Nephrol, **34**: 239~246, 1990
- 7) Ishimura E, Sterzel RB, Budde K, *et al.*: Formation of extracellular matrix by cultured rat

- mesangial cells. *Am J Pathol*, **134** : 843~855, 1989
- 8) Ohyama K, Seyer JM, Raghow R, *et al.*: Extracellular matrix phenotype of rat mesangial cells in culture. Biosyntheses of collagen types I, II, IV and V and a low molecular weight collagenous component and their regulation by dexamethasone. *J Lab Clin Med*, **116** : 219~227, 1990
 - 9) Dobbelssteen MEA, Woude FJ, Schroeijers WEM, *et al.*: Binding of dimeric and polymeric IgA to rat renal mesangial cells enhances the release of interleukin-6. *Kidney Int*, **46** : 512~519, 1994
 - 10) Horikoshi S, Patricio ER, Scott HA: Interleukin-6 stimulates fibronectin expression by human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol*, **2** : 576, 1991
 - 11) Lovett DH, Szamel M, Ryan JL, *et al.*: Interleukin 1 and the glomerular mesangium. I. Purification and characterization of a mesangial cell-derived autogrowth factor. *J Immunol*, **136** : 3700~3705, 1986
 - 12) Horii Y, Muraguchi A, Iwano M, *et al.*: Involvement of interleukin-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol*, **143** : 3949~3955, 1989
 - 13) Baund L, Perz J, Friedlander G, *et al.*: Tumor necrosis factor stimulate prostaglandin production and cyclic AMP levels in rat cultured mesangial cells. *FEBS Lett*, **239** : 50~54, 1988
 - 14) Iida H, Seifert R, Alpers CE, *et al.*: Platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptor are induced in mesangial proliferative nephritis in the rat. *Natl Acad Sci, USA*, **88** : 6560~6564, 1991
 - 15) Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, *et al.*: Transforming growth factor β : Biological function and chemical structure. *Science*, **233** : 532~534, 1986
 - 16) Tomino Y, Funabiki K, Ohmuro H, *et al.*: Urinary levels of interleukin 6 and disease activity in patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol*, **11** : 459~464, 1991
 - 17) Yoshioka K, Takemura T, Murakami K, *et al.*: Transforming growth factor- β protein and mRNA in glomeruli in normal and diseased human kidneys. *Lab Invest*, **68** : 154~163, 1993
 - 18) 小出 輝 : 腎炎とサイトカイン. *日腎会誌*, **36** : 183, 1994
 - 19) Gesualdo L, Prinzani M, Florino JJ, *et al.*: Platelet derived growth factor expression in mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest.*, **65** : 160, 1991
 - 20) Tomino Y, Ohmuro H, Kuramoto T *et al.*: Expression of intercellular adhesion molecule-1 and infiltration of lymphocytes in glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron*, **67** : 302~307, 1994

Original Paper

Summary**Expression of extracellular matrix (ECM) components and various cytokines in glomeruli in patients with IgA nephropathy**

Expression of glomerular matrix (ECM) components was examined by immunofluorescence in patients with IgA nephropathy. Expression of 7S type IV collagen, laminin, fibronectin and type I collagen in the advanced stage of IgA nephropathy was significantly greater than that in the mild stage of IgA nephropathy. In the advanced stage of IgA nephropathy, staining of IgA, C3 and ECM components was marked in the glomerular mesangial areas and capillary walls. Cytokines such as IL-1, IL-2, PDGF and TNF- α were marked in the glomeruli of the advanced stage of IgA nephropathy. It appears that overproduction of the ECM components might induce glomerular injuries in IgA nephropathy. The accumulation of 7S type IV collagen, laminin and fibronectin might be enhanced by the secretion of some cytokines in IgA nephropathy.

Key words : ECM components, glomerular injuries, cytokines, IgA nephropathy

TAKAO KURAMOTO, M. D.

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University
School of Medicine, Tokyo, Japan*