

綜 説

腎メサンギウム細胞の免疫学的側面

森 哲夫¹⁾ Detlef Schlondorff²⁾

1) 信州大学医学部小児科学教室

2) Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine

Contributions of Mesangial Cells to Glomerular Immune Functions

Tetsuo MORI¹⁾ and Detlef SCHLONDORFF²⁾1) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*2) *Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine***Key words:** kidney, glomerulus, Fc receptors, colony stimulating factors

腎, 糸球体, Fc レセプター, コロニー刺激因子

I はじめに

腎メサンギウム細胞は、糸球体の構造および機能の維持に重要であるが、巨大分子をとり込み、オートコイドやサイトカインをも分泌している。われわれはラットのメサンギウム細胞がIgGをとり込む機構につきすでに報告した。また、メサンギウム細胞がIgG Fcレセプターを発現していることをbinding study, 間接蛍光抗体法, イムノプロットング法, およびノーザンプロットング法により証明し, 報告した。さらに, これらメサンギウム細胞のIgG Fcレセプターが, インターフェロン γ (IFN- γ), cyclic AMP (cAMP), および単球・マクロファージコロニー刺激因子 (CSF-1) により増加することを明らかにした。

一方, IgG免疫複合体のとり込みはアンジオテンシンII (Ang. II) により, 短時間で増加, cAMPにより減少した。しかしながらこのようなcAMPの作用はレセプター数とは無関係であり, サイトスケルトンの変化によることが明らかとなった。これらの観察から, メサンギウム機能におよぼす血管作動性ホルモンの効果は血行動態に必ずしも依存していないという点が重要と思われる。

最後に, われわれはメサンギウム細胞のCSF-1産

生能につき検討した。培養メサンギウム細胞はRIAにより測定可能なCSF-1を産生し, CSF-1 mRNAを発現した。IFN- γ はCSF-1の産生を刺激し, cAMPやforskolin, PGE₂などcAMPを増加させる物質はCSF-1の産生を減少させた。これらcAMPの効果は, CSF-1 mRNAを転写レベルで抑制するためであった。CSF-1, サイトカイン, プロスタグランディン, cAMPなどの相互作用は, メサンギウム細胞の, 免疫担当細胞としての機能, 特に免疫複合体のとり込みを調節する機構を理解する上で重要と思われる。

II 培養メサンギウム細胞

メサンギウム細胞は, 正常糸球体の構造と機能を維持しているが, 糸球体傷害の際にも重要な働きをしている。メサンギウム細胞は血管作動性ホルモンやサイトカインの標的細胞であるだけでなく, それ自身が多くのサイトカインやオートコイドを産生している¹⁾²⁾。終局的には, メサンギウム領域は免疫複合体, 脂質, マトリックスコンポーネントの沈着部位となる¹⁾³⁾⁴⁾。メサンギウム細胞の機能の多くは, メサンギウム細胞の培養技術により最近明らかになってきた。培養メサンギウム細胞は再現性が良く, 研究モデルとして非常に優れているが, 絶えず念頭におかなければいけない

ことは、*in vitro* の培養システムとして、脱分化の問題、アーチファクトの問題などを含んでいるということである。このような点を考慮しても、培養メサンギウム細胞を用いて得られた研究結果の多くは、*in vivo* の状況をかなりの程度に反映しているものと考えられる。たとえば、血管作動性ホルモンと、局所で産生されるプロスタグランジンの相互作用に関する *in vivo-in vitro* の実験結果は、非常に良く相関しており¹²⁾、これは糸球体傷害のモデルとして用いられるサイトカインの役割に関する研究にもあてはまる⁵⁾⁻⁷⁾。

われわれがメサンギウム細胞を扱う際に大事な点は、*in vivo* においては、正常では休止状態にあるメサンギウム細胞が、病的な状態で刺激を受け、活性化されるということである。このような病的な状態は、サイトカインの刺激によって引き起こされ、さらに血管作動性ホルモンにより修飾される。これらのメディエーターはさらに、メサンギウム細胞の機能を変化させ、メサンギウム細胞を傍観者の立場から、糸球体傷害を引き起こす積極的な参加者へと変えてしまう。培養メサンギウム細胞の性質が変化する過程は、外因に対して *in vivo* でのメサンギウム細胞が変化する過程に似ていると考えられ、このような方法で、病的状態におけるメサンギウム細胞の機能の変化を知ることができる。この限られた総説の中で、われわれは培養メサンギウム細胞による免疫複合体のとり込みの機構、特異的なサイトカインである CSF-1 の産生に関するわれわれのデータに焦点をしばってみたい。

III メサンギウム細胞による免疫複合体のとり込み

免疫グロブリンをはじめとした巨大分子のメサンギウム領域への沈着に関してはこれまで多くの *in vivo* の実験データが報告されている³⁾⁽⁴⁾⁽⁸⁾⁻¹⁰⁾。メサンギウム領域に巨大分子がとり込まれやすい理由は、①毛細血管とメサンギウム領域との間に基底膜が介在しないこと、②糸球体内皮細胞が fenestration という構造をとっているためと考えられている³⁾。このため血漿は絶えずメサンギウム領域に浸入し、血中の免疫複合体もメサンギウム領域に到達し、免疫複合体腎炎において、主要な沈着部位となる。しかし、このような免疫複合体がメサンギウム領域からどのように除去されるかについては現在のところ不明である。多分、resident の糸球体マクロファージが免疫複合体を貪食することにより除去するものと考えられる³⁾が、resident のマク

ロファージは糸球体内では非常に数が少なく、メサンギウム細胞のわずか 2% にすぎない¹¹⁾。このことより、resident のマクロファージが、免疫複合体を除去する唯一の細胞とは考えにくい。われわれおよび他の研究者はメサンギウム細胞が免疫複合体を貪食し、除去する可能性を示唆してきた¹²⁾⁻¹⁵⁾。明らかに、メサンギウム細胞は *in vivo*, *in vitro* 両方の系において巨大分子をとり込む³⁾⁽⁴⁾⁽⁸⁾⁻¹⁰⁾。しかし、このとり込みが非特異的な endocytosis によるのか、レセプターを介した特異的な phagocytosis によるのかは、いまだに不明である。われわれはこの疑問に対して、培養メサンギウム細胞の系を用いて、血行動態とは無関係な、理想的な条件のもとで実験を行った。

Baud ら¹²⁾ ははじめて、培養メサンギウム細胞がオプソニン化した zymosan 粒子を貪食することを報告した。血清でオプソニン化した粒子のとり込みによりプロスタグランジン、lipoxygenase 産物、活性酸素が産生された¹²⁾⁽¹⁴⁾。これらの現象は、好中球が貪食する時に観察されるものと同一であった。われわれはメサンギウム細胞が、血清で処理した金コロイド粒子をとり込む過程を観察し、それが、coated pits, coated vesicles, endosomes, 最終的に phagolysosomes をつくるといった典型的なレセプターを介した過程であることを見出した¹⁶⁾。血清処理した粒子でメサンギウム細胞を刺激するとプロスタグランジンの産生が高まる¹⁰⁾。興味あることには、このプロスタグランジン産生の刺激には貪食そのものは不要であり、細胞表面への結合、すなわちレセプターへの結合だけで充分であり、それがプロスタグランジン産生のシグナルになるということである¹⁶⁾。また、われわれおよび Sedor ら¹⁵⁾ は培養メサンギウム細胞の貪食には、IgG のコンスタント部位である Fc 部分が関与していることを示してきた¹³⁾。メサンギウム細胞は、IgG の Fc 部分を欠く F(ab')₂ によりつくられた免疫複合体に比べ、Fc 部分を含んだ免疫複合体を選択的にとり込んだ。そのとり込みは time-dependent で飽和され、sodium azide または cytochalasin B により抑制された。このことは、免疫複合体のとり込みがサイトスケルトンを必要とする過程であることを示している¹³⁾⁽¹⁶⁾。位相差顕微鏡を使用し、基本的にはすべてのメサンギウム細胞に免疫複合体で処理した金粒子が取り込まれることが観察された¹³⁾。免疫複合体がメサンギウム細胞に結合することによりプロスタグランジン産生が促進し、ある種の糸球体腎炎のきっかけとなる炎症の

メディエーターとしてのPAFが産生される¹⁷⁾¹⁸⁾。Sedorら¹⁵⁾によると、免疫複合体のFc部分の刺激により活性酸素が産生され¹⁵⁾、細胞内カルシウムの増加が認められる¹⁹⁾。以上のことから、免疫複合体のFc部分はメサンギウム細胞を活性化させ、貪食作用を引き起こす。このことはIgG Fc部分に対するレセプターの存在を証明するものである。

IV IgGFcレセプター：FcγR

過去数年間に、IgG Fcレセプターのサブタイプが同定された²⁰⁾²¹⁾。これらのレセプターは免疫反応において重要な役割をもつ。すなわち貪食作用、免疫複合体の除去、炎症のメディエーターやサイトカインの産生に関与し、最終的には抗体産生調節に関与している²⁰⁾²¹⁾。一般的には、Fcレセプターの発現は、単球、マクロファージ、多形核白血球、リンパ球などの白血球と血小板に限定されている。これらのIgG Fcレセプターは、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する²⁰⁾。FcγR Iはmonomeric IgGとhigh affinityに結合する。一方ヒトのFcγR IIとFcγR III、マウスのFcγR II αとFcγR II βはlow affinityのレセプターで、aggregateさせたIgGまたは免疫複合体とのみ結合する^{20)–22)}。これらのレセプターに対する特異抗体がすでにつくられ、Fcγレセプターはヒトおよびマウスの系ですでにクローニングされている²⁰⁾²²⁾²³⁾。培養メサンギウム細胞がFcγRを発現していることは、われわれ¹³⁾およびSedorら¹⁵⁾の研究で明らかにされたが、われわれはさらにメサンギウム細胞のFcγRの性質を明らかにした。われわれはIgGサブクラスを用いたbinding study, Fcγレセプターに特異的な抗体およびcDNAを用いて実験を行った²⁴⁾。培養ラットメサンギウム細胞は、monomericな状態ではIgGサブクラスのいずれとも結合せず、aggregateさせたIgG2bとのみ特異的に結合した。競争実験でIgG2bの結合特異性が確認され、さらにIgG1もIgG2b結合部位とFc依存性に、ある程度競合することが明らかとなった。これらの結果から培養ラットメサンギウム細胞の表面にはlow-affinity typeのFcγRが存在することが明らかとなった。われわれはマウスのlow affinity FcγR IIの細胞外部分に対して作製されたpolyclonalなラビットおよびmonoclonalなラット抗体(2.4G₂)を用いて、immunoblotおよびimmunoprecipitation studyを行いFcγR蛋白の存在を証明することができた²⁴⁾。すなわちマウスおよびラットメサ

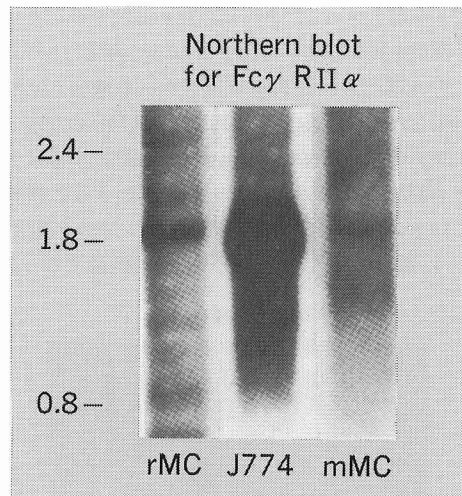


Fig. 1 Northern blot analysis with a full-length probe for the murine Fc gamma RII α of poly (A)⁺ RNA (3μg/lane) from rat mesangial cells (rMC), the murine macrophage J774, and mouse mesangial cells (mMC). Numbers refer to markers for RNA size in kb.

ンギウム細胞からの抽出物をSDS-PAGEで流すと、マウスのマクロファージ cell lineであるJ774のもつFcレセプターと同一のバンドが得られたが、それはマウスT細胞 cell lineであるS49.1のもつFcレセプターとは異なるものであった²⁴⁾。さらに、蛍光染色、immunogoldによる染色で、すべてのラットおよびマウスメサンギウム細胞が、抗Fcレセプター抗体で陽性に染まった。また、マウスFcγR II α cDNA probeを用いたノーザンブロッティングにより、培養ラットおよびマウスメサンギウム細胞でFcγR II mRNAが発現していることも証明された²²⁾ (Fig. 1)。

このように、免疫学的、分子生物学的手法を用いた実験によりマウスおよびラット培養メサンギウム細胞にはlow affinityのFcγレセプターが存在することが明らかとなった。興味あることには、マウスおよびラットメサンギウム細胞にはマウスFcγR II α probeにhybridizeするmRNAが数種類存在する。これらのことは、メサンギウム細胞のFcγRはこれまでに知られているFcRとは構造および機能が若干異なっており、メサンギウム細胞に特異的なFcγRが存在している可能性を示唆しているものと思われる。

V Fcγレセプターの調節

培養メサンギウム細胞にFcγレセプターが存在す

ることを明らかにし、さらにわれわれはこのレセプターの発現を調節している因子について検討した²⁵⁾。すでに白血球において Fc γ レセプターを増加させることが知られている IFN- γ , CSF-1, cAMP の安定したアナログである dibutyryl cyclic AMP につきメサンギウム細胞の Fc γ レセプターが、どのように調節されているかを検討した^{22)26)–28)}。メサンギウム細胞を CSF-1, db-cAMP, または IFN- γ で刺激すると IgG

免疫複合体の結合およびとり込みが2~3倍増加し、これは Fc γ R の細胞表面での増加によるものと考えられた。メサンギウム細胞を同じように刺激し、次に¹²⁵I で細胞表面をラベルし、膜分画を抽出し、抗 Fc γ R 抗体で免疫沈降させ、それを電気泳動すると、Fc γ R II に一致したラベルされた蛋白が CSF-1, db-cAMP, IFN- γ により増加していた (Fig. 2)。抗 Fc レセプター抗体と immunogold-silver を結合させて染色すると、メサンギウム細胞は抗 Fc レセプター抗体で一様に染色された。CSF-1, db-cAMP, IFN- γ で前処理すると immunogold の染色が80~90%のメサンギウム細胞で増加した。このように、われわれの研究から、メサンギウム細胞は単に Fc レセプターを発現しているだけでなく、調節を受けていることが明らかになった。われわれの考えでは、*in vivo* の正常の状態では、休止状態にあるメサンギウム細胞はごくわずかの Fc レセプターを発現し、メサンギウム領域に到達する免疫複合体を除去する house keeping 的な役割をしており、血中の免疫複合体が増加するといった病的な状態において、IFN- γ や CSF-1 などのサイトカインによりメサンギウム細胞の Fc γ R が増加するものと思われる。同時に貪食作用により産生されるプロスタグランディンや PAF, lipoxigenase products, 活性酸素が炎症過程を引き起こす。このような一連の反応を裏付けるにはさらに *in vivo* の実験が必要と思われる。

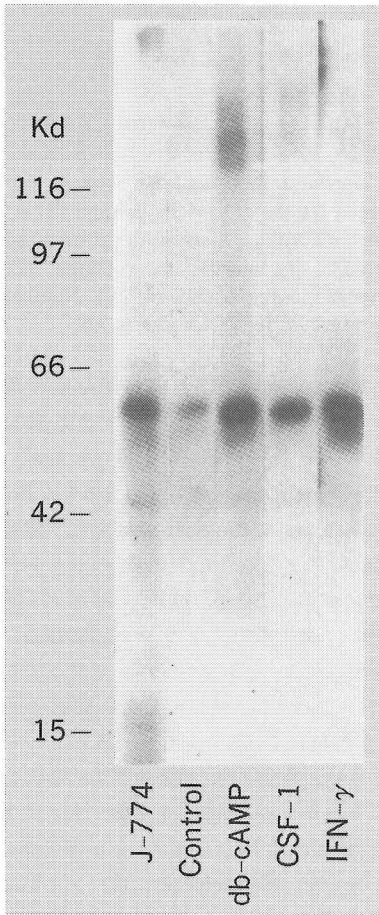


Fig. 2 Autoradiogram of SDS-PAGE of immunoprecipitated Fc γ R from J774 cells and rat mesangial cells. MC were pretreated for 48h under control conditions or with addition of db-cAMP (1mM), CSF-1 (2,000U/ml), or IFN- γ (100U/ml). Cells were surface-labeled with [¹²⁵I] and immunoprecipitated with the polyclonal rabbit anti-Fc γ R antibody. The precipitates were run on a 7.5% SDS-PAGE followed by autoradiography.

VI メサンギウム細胞の貪食作用に対する血管作動性ホルモンの作用

血管作動性ホルモン、特に Ang. II は免疫的および非免疫的腎炎の進行に関与し、免疫複合体などの巨大分子のメサンギウム細胞への取り込みに影響を与えている¹⁴⁾。*In vivo* では Ang. II は局所の血行動態の変化を引き起こすことにより、ラベルされた aggregated IgG のメサンギウムへの取り込みを促進する^{4)29)–31)}。われわれはさらに、Ang. II が血行力学的な因子を除いても、メサンギウムによる巨大分子特に免疫複合体のとり込みに影響を与えるか否かにつき検討した³²⁾。それ以前の研究でわれわれはメサンギウム細胞による巨大分子のとり込みにはサイトスケルトンのシステムが重要であるという結果を得ている¹⁶⁾。たとえば、サイトカラシン B によりアクチン線維をこわしておくと、メサンギウム細胞は巨大分子をとり込むことができない。まず、メサンギウム細胞を Ang. II で10分間

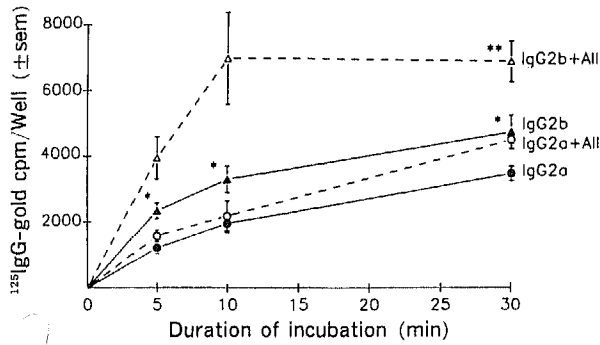


Fig. 3 Time course of uptake of rat IgG2a-gold or IgG2b-gold particles by MC under control conditions (closed symbols) or in the presence of angiotensin II (5×10^{-7} M; open symbols). * $P < 0.05$ compared with IgG2a-gold at respective time points; ** $P < 0.05$ compared with IgG2a-gold+Ang. II at 30 min.

preincubate したのち、IgG で処理した金粒子の貪食能を調べてみた。Ang. II を添加すると、IgG で処理した粒子のとり込みは著明に増加した (Fig. 3)。サイトカラシン B は IgG の basal でのとり込みを低下させ、さらに Ang. II により誘導された IgG のとり込み増加をも低下させた³²⁾。cAMP は F-actin の重合を阻止するため、basal および Ang. II で刺激した状態でのとり込みに与える、外来性の cAMP およびメサンギウム細胞で cAMP を増加させるドパミンの影響を検討した。cAMP、ドパミンいずれも basal での粒子のとり込みを低下させ、Ang. II によるとり込み増加をも消失させた³²⁾。さらに、メサンギウム細胞で産生される主要なプロスタグランジンであり、cAMP の産生を増加させる PGE₂ も IgG の免疫複合体のとり込みを低下させた。これらの作用は、血管作動性ホルモンやプロスタグランジンが血行動態および細胞に直接働いて糸球体内の病態生理的な変化を引き起こす結果である可能性も否定できないため、現在なお議論の余地がある。興味あることに、局所的な糸球体内の血行動態の変化だけでは充分に説明できない腎疾患の進行に変換酵素阻害剤が有効であったという報告もある³³⁾。培養メサンギウム細胞での巨大分子のとり込みに対する Ang. II の効果は IgG 粒子だけでなく、BSA で処理した金粒子でも幾分認められる³²⁾。これらのことから Ang. II はサイトスケルトンを活性化することにより貪食作用を刺激するものと思われる。もしこのようなことが *in vivo* でも起こるなら、Ang. II はメサンギウム細胞による巨大分子、たとえば免疫グロブリン、リポ蛋白、他の血漿コンポーネントのとり込みをかなり促進するものと思われる。そして、これらの巨大分子のメサンギウムへの沈着が overload になると、メサンギウム細胞が破壊され、硬化性病変を生ずる。しかし、

このような仮説をたてるためにはさらに *in vivo* の研究が必要である。

VII メサンギウム細胞による CSF-1 の産生

われわれは Fc レセプターの発現調節を研究する中で、CSF-1 がこのレセプターを増加させることを見出した。そこでわれわれは培養メサンギウム細胞が CSF-1 に対し反応するだけでなく、CSF-1 そのものを産生するか否かにつき検討した。CSF-1 は mononuclear phagocytes の生存、増殖、分化を促進するサイトカインである。CSF-1 は骨髓や腹腔の線維芽細胞類似の細胞、内皮細胞、マウスの子宮上皮細胞により産生される³⁴⁾⁻³⁹⁾。腎にも CSF-1 mRNA は存在し、最近では、マウスループス腎炎モデルで CSF-1 の役割が示唆され、ループスマウス⁴⁰⁾ およびヒトループス患者で CSF-1 の血清レベルが上昇、さらにはループスマウスから分離した糸球体も CSF-1 を産生していることが明らかとなった⁴⁰⁾。そこでわれわれは培養マウスメサンギウム細胞による CSF-1 の産生を CSF-1 の RIA およびノーザンブロットングによる mRNA により検討した⁴¹⁾。コントロール条件下でメサンギウム細胞は RIA により測定可能な CSF-1 を培養液中に分泌した (Fig. 4)。さらに、IFN- γ は CSF-1 の産生を促進し、cAMP および細胞内 cAMP を上昇させる薬剤、たとえば forskolin や PGE₂ は CSF-1 の産生を抑制した⁴¹⁾。ノーザンブロットングにおいても培養メサンギウム細胞は CSF-1 mRNA を発現していることが明らかとなり (Fig. 5)、alternative splicing による 4.5, 2.3, 1.6 kb の CSF-1 mRNA が観察された³⁴⁾。これらの CSF-1 mRNA species は、すでに大量の CSF-1 を産生することが知られている線維芽細胞由来の L-cell³⁵⁾ のものと同一であった⁴¹⁾。メサンギウム細

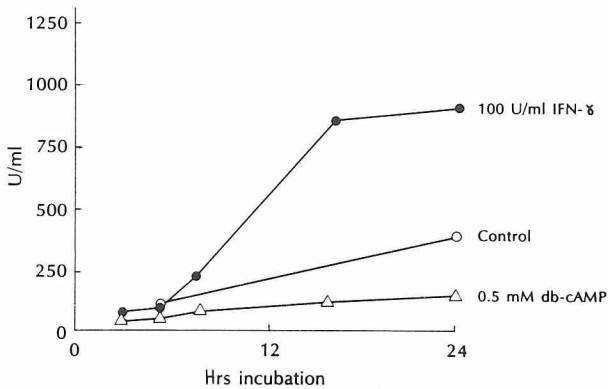


Fig. 4 Time course of CSF-1 production by MC. MC on 12-well plates were incubated in RPMI 1640 containing 8% Nu serum and 1% FCS without or with experimental agents. At the times indicated CSF-1 in the media was determined by RIA.

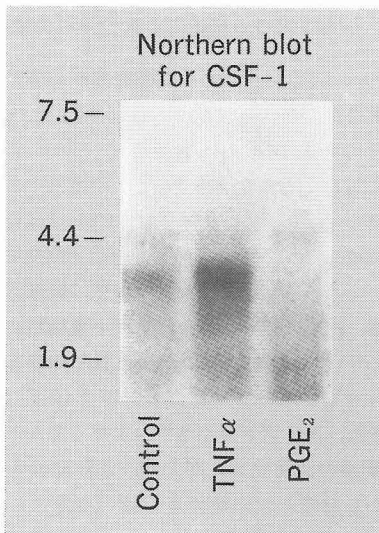


Fig. 5 Northern blot analysis showing effects of pretreatment (4h) with TNF- α , or PGE₂ on expression of mRNA for CSF-1 by mouse mesangial cells. (Mori and Schlondorff, unpublished)

胞を IFN- γ および TNF- α で刺激すると CSF-1 mRNA の量が急速に増加し、RIA の結果と一致した⁴¹⁾。それとは対照的に、cAMP および forskolin や PGE₂ のような cAMP を上昇させる薬剤は CSF-1 mRNA の量を低下させた⁴¹⁾。これらの結果から、さらに CSF-1 産生の転写レベルでの調節を検討したところ、IFN- γ 、TNF- α は CSF-1 遺伝子の転写を促進、cAMP は抑制することが明らかとなった。さらにわれわれはメサンギウム細胞が CSF-1 を産生するだけ

でなく、そのレセプターをも発現していることを明らかにした⁴¹⁾。培養メサンギウム細胞が CSF-1 およびそのレセプターをも発現していることが生理的のどのような意義を持っているのかという疑問が生じてくる。CSF-1 がメサンギウム細胞の Fc レセプターを上昇させることから、それはメサンギウム細胞を autocrine の様式で刺激しているかもしれない。さらに CSF-1 が単球・マクロファージ遊走因子であるため、メサンギウム細胞より分泌された CSF-1 は、免疫的および非免疫的な組織傷害において糸球体へのマクロファージの遊走を刺激している可能性もある。さらに CSF-1 は単球に必須の growth factor であるため、resident の糸球体マクロファージはその生存、活性化、分化に CSF-1 を必要としている可能性もある。このような観点より、PGE₂ が CSF-1 の産生を抑制するという結果は非常に興味深い。すでに、PGE₂ の投与が種々の免疫性糸球体腎炎で有効であることが報告されている⁴²⁾。

VIII 結 論

培養メサンギウム細胞の実験モデルはわれわれが、細胞表面レセプター、脂質のメディエーター、サイトカインの産生などを研究するのに有用である。In vivo の実験と結びつけると、たとえば血中の血管作動性ホルモンとプロスタグランジンのような局所で産生されるメディエーターとの相互作用といったわれわれの知識をさらに拡大することができる。このような研究は糸球体傷害の in vitro および in vivo のモデル作製へと拡大しつつある。われわれの実験モデルでは、免疫複合体とメサンギウムの Fc レセプターとの相互作用により細胞が活性化される。次に PGE₂、PAF、サイトカインが産生される。さらにこのよう

なメディエーターは autocrine fashion でメサンギウム細胞に影響を与え、サイトカインの産生およびFcレzeptターの発現を調節し、paracrine に、単球・マクロファージ、内皮細胞および血小板に影響を与える。他の細胞から分泌されるサイトカインや血中の血管作

動性ホルモンはさらに種々の段階に影響を与えるものと思われる。これらすべての factor が糸球体の生物反応を引き起こし、さらに複雑な *in vivo* の状況をつくりあげていく。

文 献

- 1) Mene, P., Simonson, M. S. and Dunn, M. J.: Physiology of the mesangial cell. *Physiol Rev*, 69 : 1347-1424, 1989
- 2) Schlondorff, D.: The glomerular mesangial cell: an expanding role for a specialized pericyte. *FASEB J*, 1 : 272-281, 1987
- 3) Latta, H. and Fligiel, S.: Mesangial fenestrations, sieving, filtration and flow. *Lab Invest*, 52 : 591-598, 1985
- 4) Michael, A. F., Keane, W. F., Raij, L., Vernier, R. L. and Mauer, S. M.: The glomerular mesangium. *Kidney Int*, 17 : 141-154, 1980
- 5) Lovett, D. H. and Sterzel, R. B.: Cell culture approaches to the analysis of glomerular inflammation. *Kidney Int*, 30 : 246-254, 1986
- 6) Martin, M., Schwinzer, R., Schellekens, H. and Resch, K.: Glomerular mesangial cells in local inflammation. *J Immunol*, 1767 : 1887-1894, 1989
- 7) Werber, H. I., Emancipator, S. N., Tykocinski, M. L. and Sedor, J. R.: The interleukin 1 gene is expressed by rat glomerular mesangial cells and is augmented in immune complex glomerulonephritis. *J Immunol*, 138 : 3207-3212, 1987
- 8) Lee, S. and Vernier, R. L.: Immunoelectron microscopy of the glomerular mesangial uptake and transport of aggregated human albumin in the mouse. *Lab Invest*, 42 : 44-58, 1980
- 9) Leiper, J. M., Thomson, D. and MacDonald, M. K.: Uptake and transport of Imposil by the glomerular mesangium in the mouse. *Lab Invest*, 37 : 526-533, 1977
- 10) Mancilla-Jimenez, R., Bellon, B., Kuhn, J., Belair, M. F., Rouchon, M., Druet, P. and Bariety, J.: Phagocytosis of heataggregated immunoglobulins by mesangial cells. An immunoperoxidase and acid phosphatase study. *Lab Invest*, 30 : 246-254, 1986
- 11) Schreiner, G. F. and Unanue, E. R.: Origin of the rat mesangial phagocyte and its expression of the leukocyte common antigen. *Lab Invest*, 51 : 515-523, 1984
- 12) Baud, L., Hagege, J., Sraer, J., Rondeau, E., Perez, J. and Ardailou, R.: Reactive oxygen production by cultured rat glomerular mesangial cells during phagocytosis is associated with stimulation of lipoxigenase activity. *J Exp Med*, 158 : 1836-1852, 1983
- 13) Neuwirth, R., Singhal, P., Diamond, B., Hays, R. M., Lobmeyer, L., Clay, K. and Schlondorff, D.: Evidence for immunoglobulin Fc receptor-mediated PGE₂ and platelet activating factor formation by cultured rat mesangial cells. *J Clin Invest*, 88 : 936-944, 1988
- 14) Schlondorff, D., Satriano, J. A., Hagege, J., Perez, J. and Baud, L.: Effect of platelet activating factor and serum treated zymosan on prostaglandin E₂ synthesis, arachidonic acid release and contraction of cultured rat mesangial cells. *J Clin Invest*, 73 : 1227-1231, 1984
- 15) Sedor, L. R., Carey, S. W. and Emancipator, S. N.: Immune complexes bind to cultured rat mesangial cells to stimulate superoxide release: evidence for an Fc receptor. *J Immunol*, 138 : 3751-3757, 1987
- 16) Singhal, P. C., Ding, G., DeCandido, S., Franki, N., Hays, R. M. and Schlondorff, D.: Endocytosis by cultured mesangial cells and associated changes in prostaglandin E₂ synthesis. *Am J Physiol*, 252 : F627

-F634, 1987

- 17) Bertani, T., Livio, M., Macconi, D., Mongi, M., Bisogno, G., Patrono, C. and Remuzzi, G.: Platelet activating factor (PAF) as a mediator of injury in nephrotoxic nephritis. *Kidney Int*, 31: 1248-1256, 1987
- 18) Schlondorff, D. and Neugarten, J.: Physiology and pathology of platelet activating factor in the kidney. In: Handley, D. A., Saunders, R. N., Houlihan, W. J. and Tomesh, J. C. (eds.), *Platelet activating factor in endotoxin and immune disease*, pp. 93-120, Dekker, New York, 1990
- 19) Knauss, T. C., Mene, P., Ricanati, S. A., Kester, M., Dubyak, G.R., Emancipator, S. N. and Sedor, J. R.: Immune complex activation of rat glomerular mesangial cells: dependence on the Fc region of antibody. *Am J Physiol*, 257: F478-F485, 1989
- 20) Kinet, J. P.: Antibody-cell interactions: Fc receptors, *Cell*, 57: 351-354, 1989
- 21) Unkeless, J. C., Fleit, H. and Mellman, I. S.: Structural aspects and heterogeneity of immunoglobulin Fc receptors. *Adv Immunol*, 31: 247-270, 1981
- 22) Weinshank, R., Luster, A. and Ravetch, J.: Function and regulation of a murine macrophage-specific IgG Fc receptor, Fc gamma R alpha. *J Exp Med*, 167: 1909-1925, 1988
- 23) Anderson, C. L. and Looney, J. R.: Human leukocyte Fc receptors. *Immunology Today*, 7: 264-266, 1986
- 24) Santiago, A., Satriano, J., DeCandido, S., Holthofer, H., Schreiber, R., Unkeless, J. and Schlondorff, D.: A specific Fc γ receptor on cultured rat mesangial cells (MC). *J Immunol*, 143: 2575-2582, 1989
- 25) Santiago, A., Satriano, J., Mori, T. and Schlondorff, D.: Regulation of Fc receptor (FcR) for IgG on cultured rat mesangial cells (MC). *Kidney Int*, 39: 87-94, 1991
- 26) Liesveld, J. L., Abboud, C. N., Looney, R. J., Ryan, D. H. and Brennan, J. K.: Expression of IgG Fc receptors in myeloid leukemic cell lines. Effect of colony-stimulating factors and cytokines. *J Immunol*, 140: 1527-1533, 1988
- 27) Petroni, K. C., Shen, L. and Guyre, P. M.: Modulation of human polymorphonuclear leukocyte IgG Fc receptors and receptor mediated functions by IFN-gamma and glucocorticoids. *J Immunol*, 140: 3467-3472, 1988
- 28) Sheth, B., Dransfield, I., Partridge, L. J., Barker, M. D. and Burton, D. R.: Dibutyryl cyclic AMP stimulation of monocyte-like cell line, U937: a model for monocyte chemotaxis and Fc receptor-related functions. *Immunology*, 63: 483-490, 1988
- 29) Keane, W. F. and Raji, L.: Relationship among altered glomerular barrier permselectivity, angiotensin II, and mesangial uptake of macromolecules. *Lab Invest*, 52: 599-604, 1985
- 30) Olivetti, G., Kithier, K., Giacomelli, F. and Weiner, J.: Glomerular permeability to endogenous proteins in the rat: effects of acute hypertension. *Lab Invest*, 44: 127-137, 1981
- 31) Stein, H. D., Feddergreen, W., Kashagarian, M. and Sterzel, R. B.: Role of angiotensin II-induced renal functional changes in mesangial deposition of exogenous ferritin in rats. *Lab Invest*, 49: 270-280, 1983
- 32) Singhal, P. C., Santiago, A., Satriano, J., Hays, R. M. and Schlondorff, D.: Effects of vasoactive agents on uptake of immunoglobulin G complexes by mesangial cells. *Am J Physiol*, 258: F589-F596, 1990
- 33) Klahr, S., Schreiner, G. and Ichikawa, I.: The progression of renal disease. *N Engl J Med*, 318: 1657-1665, 1988
- 34) Ladner, M. B., Martin, G. A., Noble, J. A., Nikoloff, D. M., Tal, R., Kawasaki, E. S. and White, T. J.: Human CSF-1: gene structure and alternative splicing of mRNA precursors. *EMBO J*, 6: 2693-2698, 1987
- 35) Ladner, M. B., Martin, G. A., Noble, J. A., Wittman, V. P., Shadle, P. J., Warren, M. K., McGrogan, M. and Stanley, E. R.: cDNA cloning and expression of murine CSF-1 from L929 cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85: 6706-6710, 1988

- 36) Pollard, J. W., Bartocci, A., Arceci, R., Orlofsky, A., Ladner, M. B. and Stanley, E. R. : Apparent role of the macrophage growth factor CSF-1 in placental development. *Nature*, 330 : 484-486, 1987
- 37) Stanley, E. R., Guilbert, L. J., Tushinski, R. J. and Bartelmez, S. H. : CSF-1—A mononuclear phagocyte lineage-specific hemopoietic growth factor. *J Cell Biochem*, 21 : 151-159, 1983
- 38) Tushinski, R. J., Oliver, I. T., Guilbert, L. J., Tynan, P. W., Warner, J. R. and Stanley, E. R. : Survival of mononuclear phagocytes depends on a lineage specific growth factor that the differentiated cells selectively destroy. *Cell*, 28 : 71-81, 1982
- 39) Warren, M. K. and Ralph, P. : Macrophage growth factor CSF-1 stimulates human monocyte production of interferon, tumor necrosis factor, and colony stimulating activity. *J Immunol*, 137 : 2281-2285, 1986
- 40) Yui, M., Brisette, W., Wuthrich, R. and Kelley, V. E. : Colony stimulating factor promotes glomerular macrophage proliferation in lupus nephritis. *Kidney Int*, 35 : 367A, 1989
- 41) Mori, T., Bartocci, A., Satriano, J., Zuckerman, A., Stanley, R., Santiago, A. and Schlondorff, D. : Mouse mesangial cells produce colony-stimulating factor-1 (CSF-1) and express the CSF-1 receptor. *J Immunol*, 144 : 4697-4702, 1990
- 42) Klahr, S. and Harris, K. : Role of dietary lipids and renal eicosanoids on progression of renal disease. *Kidney Int*, 36 [Suppl 27] : S27-S31, 1989

(3. 11. 13 受稿)
