

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	平 本 和 音
主 論 文 題 名				
Urinary Biomarkers Associated With Pathogenic Pathways Reflecting Histologic Findings in Lupus Nephritis (ループス腎炎における組織所見を反映する病態に関連する尿バイオマーカーの研究)				
(内 容 の 要 旨)				
全身性エリテマトーデスは若年女性に好発する自己免疫疾患であり、最も重篤な臓器合併症の1つがループス腎炎 (Lupus nephritis: LN) である。LNの診断や重症度判定には腎生検が必須だが、これは侵襲を伴う検査である。以前より、LNの診断や再燃予測が可能な尿バイオマーカーの検索が行われてきた。一方でLNの詳細な組織所見の有無や重症度を予測できる、腎生検の代替となるような尿バイオマーカーの報告はない。本研究では、LNにおいて個々の活動性および慢性病変の特徴と拡がり を反映する尿バイオマーカーを検索するため、腎組織スコアとの相関関係を検証したプロテオミクス解析を行った。 本研究ではLN患者を含む2つのコホートの尿検体を用いた：(1) Discovery cohort (LN 24例 + 疾患コントロールとして糖尿病性腎症3例)、(2) Validation cohort (LN 24例)。いずれも当院で腎生検を施行し活動性LN III/IV型、III/IV+V型、V型の診断に至った患者のサンプルを使用した。Discovery cohortでは尿サンプルを用いて1305種類のタンパク濃度を網羅的に測定可能なaptamer-based screeningを行った。腎組織所見については、糸球体病変16項目と尿細管間質病変4項目、計20項目の腎組織所見について詳細にアセスメントした独自のスコアリングシステムを策定した。最初に、組織スコア同士のクラスター解析により、各組織スコアの相関に従って5つの組織サブグループが抽出された。次にそれぞれの組織サブグループにおいて、組織スコアとaptamer-based screening で測定された1305種の尿タンパクとの相関関係をもとにcluster解析を行い、各組織サブグループ内で組織スコアと相関係数が高い尿タンパク質群を抽出した。これらの尿タンパク群についてPathway解析 (原因細胞種推定解析、Ingenuity pathway analysis、protein-protein interaction analysis) を施行し、それぞれの組織サブグループが異なった病態から成ることを見出した。さらに、これら尿タンパク群に含まれるタンパクのうち、特定の腎病理組織所見と相関性が強いものを検索した結果、calgranulin B、MCP-1、IGFBP-5が抽出された。ELISA測定によるvalidationにより、calgranulin Bの尿中濃度はendocapillary hypercellularityにおいて組織スコアと正相関し ($r=0.55$, $p=0.001$)、MCP-1の尿中濃度はinterstitial inflammationの組織スコアと正相関し ($r=0.78$, $p<0.001$)、IGFBP-5の尿中濃度はinterstitial fibrosisの組織スコアと正相関する ($r=0.63$, $p<0.09$) ことを確認した。最後に、免疫組織化学染色によりこれら3種のタンパク質が対応するそれぞれの腎組織の病変中に局在していることを示した。 本研究で見出された腎病理所見毎に関連する尿タンパクの違いは、各々の腎組織病変を形成する病態の違いを考察する上で重要な所見であることが確認された。抽出された尿中タンパクは臨床的有用性を裏付けるものであり、治療選択肢や治療反応性の検討といったprecision medicineに有用である可能性がある。				