

氏名	はやし のり ふみ 林 憲 史
学位論文題目	Glomerular mannose-binding lectin deposition in intrinsic antigen-related membranous nephropathy (内因性抗原関連膜性腎症における糸球体マンノース結合 レクチン沈着)

学位論文内容の要旨

研究目的

ヒト膜性腎症 (MN) の糸球体上皮細胞に発現する内因性抗原として、膜型ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) とトロンボスポンジン 1 型ドメイン含有 7A (THSD7A) が報告されている。これら内因性抗原が関連する MN では何らかの機序で抗 PLA2R 抗体および抗 THSD7A 抗体が産生され、糸球体上皮で免疫複合体が *in situ* に形成され、補体活性化を介して上皮細胞障害を惹起すると推測されている。これまで著者らの教室は日本人 PLA2R 陽性 MN の特徴を検討し、糸球体に沈着する IgG は IgG4 サブクラス優位例が多く、かつ IgG4 優位例は非優位例に比較して蛋白尿寛解成績が不良であることを報告してきた。IgG4 抗体は通常は補体活性化能に乏しいとされているが、内因性抗原陽性 MN における補体活性化機序として、糖鎖異常を伴った IgG4 抗体がレクチン経路から補体活性化を誘導することが推測されている。膜性腎症において糸球体マンノース結合レクチン (MBL) 沈着の報告を認めるが、内因性抗原や IgG サブクラスとの関連性はいまだ不明であった。本研究では、内因性抗原関連 MN における MBL の糸球体沈着と臨床経過への影響を臨床病理学的に検討した。

実験方法

金沢医科大学病院において腎生検で診断した一次性 MN 60 例 (男性 38 例, 女性 22 例) を対象とし、腎生検凍結切片を用いて上皮免疫複合体における PLA2R と THSD7A を免疫染色法で検出した。さらに糸球体に沈着している IgG サブクラス、補体蛋白 (MBL, C1q, C3d, C4d, C5b-9) と補体制御蛋白 (CR1) を間接蛍光抗体法で免疫染色し、染色強度を 4 段階でスコア化した。生検時の臨床検査所見、腎生検での光学顕微鏡所見、電顕所見を解析し、過去起点コホートで臨床経過; 尿中蛋白/クレアチニン (Cre) 比 (uPCR) で測定した蛋白尿の寛解, 血清 Cre 値と推算 (e)GFR (estimated glomerular filtration rate) で測定した腎機能の推移を追跡した。PLA2R と THSD7A の染色結果より内因性抗原関連 MN と非関連 MN の 2 群に分類比較し、内因性抗原関連 MN の臨床病理学的特徴を検討した。さらに内因性抗原関連 MN の臨床経過に影響する因子を解析した。

実験成績

1) ヒト MN において、PLA2R 陽性 38 例, THSD7A 陽性および両者陽性が各 1 例, 両者陰性 20 例であった。

- 2) C3d, C5b-9 が全例に陽性, 古典またはレクチン経路の関与を示す C4d が 59 例で陽性であった。
- 3) IgG4 と MBL および IgG3 と C1q の染色性に正相関 (それぞれ $r=0.468$, $p<0.01$; $r=0.321$, $p=0.01$) を認めた。
- 4) 内因性抗原関連 40 例と非関連 20 例の 2 群間で, 血清 IgG 値以外には臨床所見に差を認めなかったが, 病理所見では関連群は非関連群に比して糸球体 MBL の陽性率と染色スコアが高かった (陽性率 55% vs. 20%, $p<0.01$, 染色スコア 1.0 [10. -2.0] vs. 1.0 [0.0-1.0], $p=0.01$)。
- 5) さらに Cox 比例ハザードを用いて, 年齢, 性別, 観察開始時の血清 Cre 値および蛋白尿, 免疫抑制療法の有無を因子として多変量解析したところ, 糸球体 MBL 染色スコアは不完全寛解 1 型 (HR 0.40 [0.21-0.75], $p<0.01$) および eGFR30%減少 (HR 3.81 [1.33-10.9], $p=0.01$) において, 腎予後に対する負の影響因子であった。
- 6) 次に, 内因性抗原関連 MN40 例を, 糸球体 MBL 陽性 22 例と陰性 18 例の 2 群に分け比較検討したところ, 光学顕微鏡所見における間質線維化スコアが MBL 陽性群で高値であった (1.0 [1.0-2.0] vs. 1.0 [0.0-1.0], $p=0.04$)。
- 7) Kaplan-Meier 法で 2 群間の臨床経過を比較したところ, 蛋白尿部分寛解 (uPCR<3.5 g/gCre), 不完全寛解 1 型 (uPCR<1.0 g/gCre)、観察開始時からの血清 Cre 値 2 倍化および eGFR30%減少のいずれにおいても, MBL 陽性群が陰性群と比較して成績が不良であった。

総括および結論

今回の研究において一次性 MN 60 例中 59 例で C4d が陽性であり, 殆どの一次性 MN で補体活性化経路として古典またはレクチン経路が関与していることが示唆された。特にレクチン経路活性化に必要な MBL は内因性抗原陽性 MN において強く認められ, その臨床経過に対する負の因子として影響していることが明らかになった。