

学位論文要約
Extended Summary in Lieu of the Full Text of a Doctoral Thesis

氏名： 泉 久美子
Full Name Izumi Kumiko

尿細管間質性腎炎患者の腎生検組織にみられるテネイシン C の発現
および疾患活動性・予後との関連

学位論文題目：
Thesis Title Tenascin-C expression in renal biopsies from patients with tubulointerstitial nephritis and its relation to disease activity and prognosis

学位論文要約：
Summary of Thesis

尿細管間質性腎炎（tubulointerstitial nephritis：TIN）は、免疫介在性に炎症細胞が腎臓の間質へ浸潤して急性腎障害を生じ、しばしば慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）に移行する疾患である。

Tenascin-C（TNC）は脊椎動物の胚の発生過程や、創傷治癒や腫瘍などの組織リモデリングの過程で一過性に発現する細胞外マトリックス糖タンパクのひとつである。近年、TNCは組織のリモデリングだけでなく、疾患活動性を反映する可能性が示唆されており、間質性肺炎や心筋炎の予後予測マーカーとしての使用が試みられている。TNCは多くのタイプの糸球体腎炎で発現がみられることが報告されているが、TINにおけるTNCの発現の特徴は明らかになっていない。

本研究では、様々なステージのTIN患者から得た腎生検組織内のTNCの分布を調査し、組織学的所見と臨床所見の比較により、ヒトのTINにおける疾患活動性および予後の評価におけるTNCの臨床的意義を検討した。

【対象と方法】

2011年6月から2017年12月の期間に岐阜大学医学部附属病院および朝日大学病院で腎生検を受け、TINと診断された25例の患者（男性11例、女性14例； 56 ± 14 歳）のデータをレトロスペクティブに解析した。腎生検後のフォローアップ期間は平均23か月（最短1か月-最長84か月）であった。

臨床的パラメーターとして、発症から腎生検までの期間（罹病期間）、腎生検時のCRP、尿蛋白量、尿中 β 2ミクログロブリン（ β 2MG）、血清クレアチニン値（Cr）と、発症時から腎生検時までのeGFRの低下量（eGFR aggravation： Δ eGFR-a）、腎生検時からフォローアップ後のeGFRの回復量（eGFR recovery： Δ eGFR-r）を収集し解析した。コントロール群としては、光学顕微鏡上では組織学的な異常がみられない良性疾患である菲薄基底膜病（Thin basement membrane disease：TBM）8例の標本を使用した。

腎生検組織標本はPAS染色とTNCの免疫組織化学染色を行い、コントロール群とTIN群のTNCの発現を比較し、さらにTIN群内においてTNCの発現の仕方を比較した。

マッソントリクローム染色により間質の面積率を測定し、シリウスレッド染色により間質の線維化面積を測定した。TNCの免疫組織化学染色をおこなった腎生検標本の色識別により、間質におけるTNC陽性面積率を算出した。シリウスレッド染色を施した標本を偏光顕微鏡下に観察し、TNCの免疫染色と比較することで、コラーゲン線維が形成され癒痕化した部位におけるTNC発現の有無について評価した。さらに、TNC発現と前述の臨床的パラメーターとの相関を調査した。

【結果】

TIN群の全例で間質にTNCの発現がみられた。TNC陽性面積率はTIN群では $42 \pm 29\%$ であり、コントロー

ル群の $0.9 \pm 1.1\%$ に比べて統計学的に有意に高い値であった。

TIN 群内において活動性の高い TIN と思われる症例では TNC が広く染色された。間質がコラーゲン線維に置き換わり癒痕組織が形成された部分では、TNC が検出されなかった。

間質内の TNC 陽性面積率と罹病期間に統計学的に有意な負の相関を認めた。間質内の TNC 陽性面積率と年齢、性別、尿蛋白量、尿中 $\beta 2\text{MG}$ 、血清 Cr 値、腎生検時の eGFR の間には有意な相関は認めなかった。TIN の病因による間質の TNC 陽性面積率の差は認められなかった。

間質内 TNC 陽性面積率と CRP や $\Delta \text{eGFR-a}$ とは統計学的に有意な正の相関が認められた。間質内 TNC 陽性面積率と $\Delta \text{eGFR-r}$ や間質内の炎症細胞数、間質面積、間質の線維化面積の間に統計学的に有意な相関は認めなかった。また、フォローアップ期間において、腎機能は回復傾向を示した症例が多かったが、TNC 陽性面積率と $\Delta \text{eGFR-r}$ の間に統計学的な相関は認めなかった。

【考察】

今回の研究では、コラーゲン繊維の形成に先行して TNC の発現が観察されたことから、TNC は TIN の活動期に発現し、治癒過程になると消失するものと考えられた。TNC 陽性面積率は、罹病期間との間に負の相関が認められ、TNC 陽性面積率と CRP と eGFR 低下量に正の相関が認められた。CRP と eGFR 低下量は共に TIN の活動性を反映しており、TNC の発現は TIN の疾患活動性を反映している可能性が高い。

一方で、TNC 陽性面積率と eGFR の回復量 ($\Delta \text{eGFR-r}$) の間に有意な相関が見られなかったことから、腎生検標本における TNC の存在は TIN の予後予測因子とは言えないと考えられる。

この研究では症例数が少ないため病因による差を検出するには至っていないが、今後さらに症例数を増やし、病因ごとの腎病変の進行と TNC の発現の関連を検討する必要がある。

【結論】

免疫組織化学染色により TIN 患者の腎生検標本で TNC が存在することが示された。TNC は炎症の急性期に検出され、修復に伴い消失した。TNC の発現は、予後ではなく疾患活動性を反映した。