

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

The severity of glomerular endothelial cell injury is associated with infiltrating macrophage heterogeneity in endocapillary proliferative glomerulonephritis

管内増殖性腎炎の活動性には糸球体毛細血管傷害の程度と
浸潤マクロファージの質的な相異が関与する

日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学分野
大学院生 新井 桃子
Scientific Reports, volume 11, number 1, 2021 掲載
DOI 10.1038/s41598-021-92655-5.

管内増殖性病変は、さまざまな糸球体腎炎で形成されるが、類似した組織所見であるにも関わらず疾患活動性や予後は異なる。溶連菌感染後急性糸球体腎炎（PSAGN）の管内増殖性病変は一過性で予後良好であることが知られているが、ループス腎炎（LN）や紫斑病性腎炎（HSPN）は活動性病変として、腎障害が進展することが多く、疾患の重症度と相関する。このように同じ病変であっても疾患によって異なる転機をたどる背景となる病態生理に関して詳細は明らかにはなっていない。本研究では組織学的に一見、同一の表現型を呈する管内増殖性病変に質的な違いが存在し、疾患活動性と予後に影響するという仮説のもとに糸球体毛細血管の内側を張り巡らせる血管内皮細胞と毛細血管内に浸潤している炎症細胞に着目し各疾患での違いを検討することを目的とした。

日本医科大学付属病院で 1998～2014 年に行った腎生検症例のうち、管内増殖性病変を有する 42 例（PSAGN (n=12)、HSPN (n=12)、LN (n=18)）について臨床病理学的検討を行った。コントロールとして光顕所見でほぼ正常の糸球体構造を呈する MGA (minor glomerular abnormalities) (n=8)を対象とした。糸球体内皮細胞の同定のために CD34 免疫染色を行い、電顕により糸球体内皮細胞を中心とした超微形態変化を観察した。画像解析ソフトを用いて糸球体の係蹄・毛細血管の管腔・細胞の核を同定し、それぞれの数・面積を定量化して糸球体毛細血管網の定量的評価を行った。浸潤する炎症細胞（好中球、マクロファージ、T/B リンパ球）の免疫染色により糸球体内浸潤細胞を同定し、それらの質的評価を行った。

PSAGN では、CD34 陽性毛細血管腔は糸球体の末梢で保たれていた。一方、HSPN や LN では、浸潤細胞が血管内皮下腔へ遊走し、CD34 陽性毛細血管腔の狭小化、糸球体基底膜からの解離を認め、一部で CD34 陽性細胞の消失とともに核融解や fibrin の析出を伴う

壊死性病変の形成、管外性病変への進展を認めた。

画像解析による定量評価では、糸球体内の細胞密度（増殖性病変の程度）は3群間で有意差はみられなかったが、管腔数はPSAGN群で有意に多く、管腔面積はLN群、HSPN群で有意に減少していた。PSAGN症例において、CD34+Ki67（細胞増殖マーカー）染色で共陽性の細胞が観察され、内皮細胞が増殖していることを確認した。

各群ともにTリンパ球、Bリンパ球はごくわずかしら観察されず、マクロファージと好中球の浸潤が主体であった。マクロファージの分画について詳しく検討を行ったところ、CD68（汎マクロファージマーカー）陽性細胞は3群で同程度に増加していたが、M2マクロファージマーカーのCD163（主にM2cマクロファージに発現）陽性細胞はPSAGN群で有意に多く観察された。また、M2aマクロファージマーカーのCD206陽性細胞はLN群で多い傾向を認めた。

本研究では比較的予後良好とされるPSAGN群では他の2群に比べて毛細血管管腔が保持されており、血管内皮細胞障害が軽度であった。また管腔数が増加しており、一部で血管内皮細胞は増殖しており血管新生の存在が示唆された。一方、HSPNやLNでは、PSAGNに比べ糸球体内皮細胞障害がより高度であった。マクロファージにはM1とM2の2つのサブクラスがあり、その均衡や機能の異常が病態に関与するとされている。本研究では、CD68陽性細胞が3群において同程度に糸球体内に浸潤していたが、組織修復に寄与するとされているM2cマクロファージの割合はPSAGN群で有意に高く、これは内皮細胞障害が軽度で、予後良好の一つの要因と考えられた。糸球体毛細血管に浸潤するマクロファージの質的な相違が血管内皮細胞障害の重症度に関与している可能性が示唆された。

以上より様々な糸球体腎炎で形成される管内増殖性病変において、各疾患の活動性と内皮細胞障害の程度が大きく関連し、浸潤する炎症細胞の相違が存在することを明らかにした。

第二次審査では管内増殖性病変の他のマーカー、過去の報告、実験方法、M1マクロファージの検討、内皮細胞障害の経過、治療、腎生検のタイミング、マクロファージの由来などについての質問があり、いずれも的確な回答を得た。本研究は管内増殖性病変に浸潤するマクロファージ分画が予後を検知する有力なマーカーとなり、腎疾患の進展に関与する可能性を示唆する将来性の高い研究と考えられ、学位論文として価値あるものと認定した。