

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1597 号

TWEAK/Fn14 system is involved in crescent formation in IgA nephropathy

(TWEAK/Fn14 系は IgA 腎症の糸球体半月体形成に関与する)

佐々木 洋平 (ささき ようへい)

博士 (医学)

論文内容の要旨

TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) は、TNF ファミリーの分子であり、腎臓では糸球体メサンギウム細胞・上皮細胞 (ポドサイト) などに発現している。近年、TWEAK は慢性腎臓病 (CKD) 患者における動脈硬化や腎臓内の炎症病変に関与すると報告されているが、IgA 腎症との関わりについてはこれまで検討されていない。本研究では、TWEAK/Fn14 系が IgA 腎症の病態形成に及ぼす影響について検討した。

当院にて腎生検により IgA 腎症と診断された 116 名を対象とし、IgA 腎症以外の腎疾患患者 50 名・健常者 50 名を対照とした。腎生検時の試料 (血清・尿) から TWEAK 値を ELISA 法により測定し、腎生検時の検査成績・組織所見との相関を解析した。IgA 腎症 116 名中、扁桃摘出・ステロイドパルス療法を受けた 37 名の尿試料を採取し、治療後の尿中 TWEAK (uTWEAK) 値を測定した。IgA 腎症患者腎組織における TWEAK・Fn14 の局在を免疫組織化学染色により検討した。in vitro の解析として、培養マウスメサンギウム細胞と TWEAK (1-1000 ng/ml) を共培養し細胞増殖の定量化を行い、培養上清中の MCP-1 蛋白の発現量を ELISA 法により測定した。さらに Wound healing assay を行い、培養マウスポドサイトに TWEAK (1-1000 ng/ml) の刺激を加え、TWEAK がポドサイトの細胞移動能に与える影響について検討した。

IgA 腎症患者における uTWEAK 値は、健常人と比較して有意に高値を認めた ($P < 0.001$)。IgA 腎症患者における uTWEAK 値は、尿蛋白排泄量 ($r = 0.54, P < 0.001$) や糸球体管外病変形成率 ($r = 0.32, P < 0.001$) と有意な正の相関がみられた。また扁桃摘出・ステロイドパルス療法後の uTWEAK 値は、治療前に比較して有意に低下した。免疫組織化学染色において、IgA 腎症患者の糸球体管外病変に TWEAK・Fn14 の発現が増加していた。in vitro において TWEAK 刺激によりメサンギウム細胞の細胞増殖が無刺激と比較して有意に増加し、培養上清中の MCP-1 蛋白発現量は、時間依存性・濃度依存性に増加がみられた。Wound healing assay において、TWEAK 刺激はポドサイトの細胞移動能を有意に増強した。

本研究では、臨床的に IgA 腎症の uTWEAK 値が尿蛋白排泄量や糸球体管外病変形成率と相関することを示した。また免疫組織化学染色において IgA 腎症の糸球体管外病変部位に TWEAK・Fn14 の発現が増加することを示し、in vitro の解析により TWEAK 刺激はポドサイトの細胞移動能を増強させることが明らかにされた。以上の結果から、TWEAK/Fn14 系は IgA 腎症の糸球体半月体病変の形成過程に関与する可能性が示唆された。