

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1600 号

Aberrant APRIL expression in tonsillar germinal center B cells in IgA nephropathy

(IgA 腎症患者の口蓋扁桃胚中心における B 細胞の APRIL 過剰発現)

武藤 正浩 (むとう まさひろ)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、IgA 腎症患者(IgAN)の口蓋扁桃における APRIL の病因的役割の一部を解明し、その発現量が疾患重症度や治療反応と関連していることを初めて報告している点で、基礎的・臨床的に意義のある論文である。A proliferation-inducing ligand (APRIL)は B 細胞および形質細胞の分化・延命に中心的な役割を担うサイトカインであるが、近年 SLE を始めとした自己免疫疾患などの病因に関与することが報告されている。IgA 腎症の病因に APRIL が関与している可能性が示唆され始めているが、その詳細は明らかにされていなかった。以前から IgAN の口蓋扁桃では免疫異常が示唆され、口蓋扁桃摘出術とステロイドパルス併用療法(扁桃摘パルス)の治療効果が報告されていたが、その詳細は不明であった。本論文で、IgAN 口蓋扁桃の胚中心(GC)において APRIL の発現が亢進し、その発現の程度が疾患活動性や扁桃摘パルスの治療効果と関連していることを報告した。また、IgA 腎症の病因に、糖鎖異常 IgA 産生と糖鎖異常 IgA に対する内因性抗体産生、それらの免疫複合体形成と糸球体沈着が深く関与することが判明したが、IgAN の口蓋扁桃 GC における APRIL の発現と血清 IgA-IgG 免疫複合体との間に相関が確認された。更に、口蓋扁桃 GC 内において、通常 APRIL を産生しない B 細胞が APRIL の主要な産生源であることが確認された。以上より、IgAN では口蓋扁桃 GC 内 APRIL 産生 B 細胞が、糖鎖異常 IgA に対する特異抗体あるいは多反応性抗体産生に関与し、IgAN の発症・進展に関与している可能性が示唆された。本論文は、IgAN に対する扁桃摘パルスの有効性を説明する理論的根拠になると思われ、また、今後 APRIL をターゲットとした分子標的治療の礎になる可能性があると考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。