

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1835 号

AIM/CD5L Regulates the Phlogogenicity in IgA Nephropathy

(AIM/CD5L は IgA 腎症の起炎性を制御する)

高畑 暁子 (たかはた あきこ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

IgA 腎症では、糖鎖異常 IgA1 とそれに対する自己抗体との免疫複合体 (IgA1- IC) が糸球体において起炎性物質として中心的に働くことが想定されている。炎症機序は不明な点が多いが、マクロファージ (Mφ) がその重要な働きを担うとされている。Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) が、Mφ の機能を介して急性腎障害の病態に深く関わることも最近判明した。本研究では、IgA 腎症における AIM の働きを明らかにすることを目的とした。

ヒト IgA 腎症や IgA 腎症自然発症モデルマウスである *grouped ddY (gddY)* の腎糸球体に IgA, IgG および IgM と一致し AIM が共沈着することが認められ、IgA 腎症と AIM の関連性が示唆された。*gddY* の血清および *gddY* 由来の腎炎惹起性ハイブリドーマ IgA の打ち込み実験より、AIM が Mφ を介して糸球体 IgA の消去の鍵を握る分子であることが明らかになった。

さらにモデルマウスで IgA 腎症における AIM のかかわりを解明するため、CRISPR/Cas9 法で AIM KO *gddY* マウスを樹立し検証した。AIMKO *gddY* では多量の糸球体 IgA 沈着にも関わらず腎症の進展を認めず、通常 *gddY* で認める IgG・IgM の共沈着は消失していた。このことから、AIM は IgA-IC 形成にも重要と考えられたため、組換え型 AIM(r-AIM) を AIMKO *gddY* に投与した。既沈着糸球体 IgA 上に r-AIM 沈着を認め、さらに IgG と IgM の共沈着が惹起された。あわせて血尿・蛋白尿も誘導され腎炎が再構成された。

糸球体 IgA 沈着と AIM の量的バランスが、Mφ による消去能と炎症進展を規定することが示唆された。バランスが破綻し糸球体 IgA が過剰になると、AIM を介した IgA-IC 形成が促され、炎症カスケードが始動される可能性がある。したがって、IgA 腎症の病期を考慮した上で AIM は有効な治療戦略となると思われる。