

The pathogenesis of glomerular inflammatory mechanism through apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2023-06-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 莉那 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002972

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	加藤 莉那
論文題名	The pathogenesis of glomerular inflammatory mechanism through apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)		
	Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)を介した腎糸球体の炎症起点の解明		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】 Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM)は腎疾患を始めとする多くの疾患に関与する血液中の蛋白であり、正常時には5量体のIgMに結合し(IgM-bound AIM)、疾患の発症時にはIgMから解離して(IgM-free AIM)、マクロファージの誘導や補体制御因子と関与し補体を活性化することで疾患の治療を促進する。我々はIgA腎症自然発症モデルマウス(gddY)にCRISPR/Cas9システムを用いて作成したAIM欠損gddY (AIM KO gddY)を用いた検証により、AIMが免疫複合体形成及び補体活性化を介してIgA腎症の進展に寄与するkey moleculeであることを明らかにした。本研究ではヒトIgA腎症の臨床組織学的所見と血液中及び糸球体上のAIM量の関連について検証をおこなうことで、ヒトIgA腎症における炎症・進展機序へのAIMの関与を検討をおこなった。

【方法】 当院で診断されたIgA腎症患者60例を対象とし、診断時の腎生検残余組織を用いてAIMと免疫グロブリン・補体(C3並びに他の補体代謝産物)・補体制御因子(factorH)との多重染色をおこないその沈着面積を算出した。血清検体は診断時及び治療前後で収集をおこない、ELISAにて総AIM値とIgM free AIM値の測定をおこなった。

【結果】 糸球体上のAIM活性はIgA腎症の全例で陽性であり、IgMの沈着の傾向とは独立していた。AIM沈着量の多い症例では管内増殖性病変及び半月体病変を有し(P<0.005)、血尿と蛋白尿の所見が強かった(P<0.05)。糸球体上のAIM量はC3沈着量 (r2=0.54, P<0.0001) と正の相関を認め、副経路(factorB; r2=0.45)、レクチン経路(MASP-2; r2=0.56, C4d; r2=0.70)、後経路(C5b-9; r2=0.33)の補体代謝産物との沈着量についても正の相関を認め(P<0.0005)、補体制御因子であるfactorHとの共沈着を確認した。血中のAIM量については、IgM-free AIM値だけがIgA腎症患者において有意に上昇し(0.83 µg/ml 対 0.53 µg/ml, P<0.0001)、IgM-free AIM高値症例は血尿の所見が強く(P<0.05)、血中IgA値が高値であった(P<0.01)。扁桃バルス療法前後でIgM-free AIM値は有意に減少し(P<0.0001)、血尿の寛解をアウトカムとしたKaplan-Meier 分析により、治療後の血中IgM-free AIM値が血尿の寛解率と正の相関があることが示された (P<0.01)。

【考察】 IgA腎症患者における腎糸球体上のAIMは、補体活性化を介して糸球体上の急性病変の形成に強く関与していると考えられる。AIMは補体制御因子に関与して補体活性を誘導することが示唆されるが、さらなる検証が必要である。血中のIgM-free AIM値は糸球体上のAIM量と同様に診断時の血尿所見に関連し、治療後の血尿の予後を反映したことから、血中のIgM-free AIM値はIgA腎症の疾患活動性を反映する可能性が示唆された。