

Title	Cleaved Form of Osteopontin in Urine as a Clinical Marker of Lupus Nephritis(Abstract_要旨)
Author(s)	Kitagori, Koji
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2017-03-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k20270
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏名	北 郡 宏 次
論文題目	Cleaved Form of Osteopontin in Urine as a Clinical Marker of Lupus Nephritis (ループス腎炎患者における尿中オステオポンチン断片の臨床マーカーとしての意義)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>全身性エリテマトーデス (SLE) は多臓器を侵す自己免疫疾患であり、約 50% に腎症を合併し問題となる。鑑別診断や活動性評価に有用な血中・尿中のバイオマーカーが望まれるが、確立していない。オステオポンチン (OPN) は、分泌型の糖タンパク質であり、完全型 (OPN full) のみならず、トロンビンやマトリックスメタロプロテイナーゼ-3 などの酵素により切断されたオステオポンチン N 末端断片 (OPN N-half) にも炎症細胞集簇などに関連した生理活性が認められる。OPN N-half は、その断端に RGD 配列が存在し、インテグリンへのより強力な結合活性を有する。過去の SLE の血中・尿中 OPN full が多いという報告から、SLE、特に腎症に関して、OPN の病態への関与が示唆されるが、OPN N-half については従来の報告では未検討であった。そこで、本論文において、OPN full および OPN N-half の SLE 腎症におけるバイオマーカーとしての有用性を検討した。</p> <p>SLE 56 例 (腎症あり 29 例・腎症なし 27 例) ・微小変化群 (MCNS) 5 例・糖尿病性腎症 (DN) 14 例・IgA 腎症 (IgAN) 14 例および、コントロール群として健常者 (HC) 17 例より文書同意を得て血液・尿を採取し、OPN full、OPN N-half、その他の腎障害マーカーを測定し、解析した。</p> <p>結果として、まず血中 OPN full は従来の報告通り SLE 全般で高濃度であった。次に、尿中 OPN full は、HC と各疾患群 (腎症を伴わない SLE・SLE 腎症・MCNS・DN・IgAN) の間で有意な濃度差を認めなかったのに対し、尿中 OPN N-half は、腎症を伴う SLE において、HC と比較して有意に高濃度 ($p<0.05$) であり、さらに尿蛋白濃度と正の相関を示した。また、蛋白尿を伴う SLE では、蛋白尿を伴う MCNS 例や DN 例よりも尿中 OPN N-half が高値 ($p<0.01$) を示した。OPN full の切断酵素である尿中トロンビン活性は、蛋白尿を伴う SLE において高い傾向を示し、尿中トロンビン活性と尿中 OPN N-half 濃度との間に相関 ($r^2=0.26, p<0.0001$) を認めたことから、尿中 OPN N-half は腎局所の炎症で活性化されたトロンビンにより OPN full が切断されて生じる可能性が示唆された。各種腎障害マーカーとの比較においては、尿中 OPN N-half と尿中 IL-18 との間に相関 ($R=0.64, p<0.0001$) が認められたが、特定の腎障害部位を示唆するマーカーとの相関は認めなかった。一方、3 例の SLE 腎症患者で治療前後の尿中 OPN N-half を測定したところ、OPN N-half は治療後に低下する傾向を示していた。</p> <p>結論として、尿中 OPN N-half は、①SLE 腎症を他のネフローゼ症候群と鑑別するための、また、②SLE 腎症の活動性を反映するバイオマーカーとして利用できる可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

全身性エリテマトーデス (SLE) の約 50% に合併する腎症 (ループス腎炎) は予後を規定する重要な臓器病変であり、ループス腎炎の診断や疾患活動性評価に有用なバイオマーカーが望まれている。オステオポンチンは分泌型の糖タンパク質であり、完全型 (OPN full) のみでなく、N 末端断片である N-half にも、炎症細胞集簇などの生理活性が認められるが、これまで SLE での OPN N-half の動態を解析した報告はなかった。本研究では、OPN full および OPN N-half のループス腎炎病態における意義とバイオマーカーとしての有用性を検討するため、SLE (腎症あり、腎症なし)、微小変化群、糖尿病性腎症、IgA 腎症および健常者の血液、尿を採取し、OPN full、OPN N-half を含む生理活性物質を測定した。血中 OPN full は健常人と比較し、SLE 患者で高値を示した。尿中 OPN full は健常人と各疾患群で有意な差を認めなかったのに対し、尿中 OPN N-half はループス腎炎において有意な上昇を認めた。尿中 OPN N-half 濃度は切断酵素であるトロンビン活性との相関が認められ、各種腎障害マーカーの中では IL-18 との相関が認められた。また、3 例のループス腎炎例の検討において、OPN N-half は治療後に低下傾向を示しており、糸球体腎炎における炎症病態に起因すると考えられた。

以上の研究は、ループス腎炎の新たな診断マーカーとしての OPN N-half の有用性を示唆し、糸球体における炎症病態との関連より、ループス腎炎の病態解明に貢献するものと考えられた。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 3 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降