

学位論文の内容の要旨

武井 克仁 印

Urinary Activin A is a Novel Biomarker Reflecting Renal Inflammation and Tubular Damage in ANCA-associated Vasculitis

(尿中アクチビンはANCA関連血管炎における腎臓内の炎症、尿細管障害を反映する新規バイオマーカーである)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

【背景】

抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)関連血管炎(ANCA-associated vasculitis: AAV)は、免疫沈着物を認めない中小血管の炎症および壊死を特徴とする予後不良の疾患である。全身の臓器に合併症を起こし得るが、腎臓への合併症は頻度が高く、高率に末期腎不全へと至り進行も早いため、早期の診断と治療介入が重要である。AAVによる腎炎は尿所見と腎機能検査(eGFR値)、炎症反応検査(CRP、赤沈)および腎生検により診断される。来院時既に重症化していて、腎生検を行うことが困難な症例も多く、非侵襲的な診断方法、疾患活動性のモニタリングに有用なバイオマーカーが強く望まれる疾患である。

TGF- β ファミリーに属する分化誘導因子アクチビンは、様々な組織において細胞の増殖や分化を制御し、多彩な生理作用を発揮することが知られている。近年、炎症反応を促進するサイトカインカスケードの制御においても重要な役割を果たし、様々な炎症性疾患(炎症性腸疾患や呼吸器疾患、関節リウマチなど)の病態にも関与することが報告されている。しかし、腎臓における役割は不明な点が多い。

【目的】

AAV患者の尿サンプルを用いて尿中アクチビン濃度を測定し、腎組織所見との相関を解析することにより、AAVの病態におけるアクチビンの役割について明らかにする。

【方法】

2011年から2018年に当科にて加療したAAV患者 51名(内訳:顕微鏡的多発血管炎 43名/多発血管炎性肉芽腫症 6名/好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 2名)の血清および尿中アクチビン濃度をELISAにて測定し、AAVの活動性の有無や腎炎の有無に分けて評価した。さらに、腎炎を合併するAAV症例において尿中アクチビン値と腎機能や尿蛋白量などのパラメーターとの相関の有無を解析した。また、腎生検標本を用いて、免疫染色やIn situ hybridizationによりアクチビン蛋白およびmRNAの局在を検討した。

【結果】

健常人において尿中アクチビン値は検出感度以下であった。一方、AAV患者では尿中アクチビン値が増加しており、特に腎炎を合併するAAV患者、初発の患者で有意に高値であ

った。腎炎を有するAAV患者の治療前後で経時的に測定したところ、治療介入により尿中アクチビン値は有意に減少した。尿中アクチビン値、MPO-ANCA値、尿蛋白量、腎機能の4項目について、治療前後の変化率を比較したところ、尿中アクチビン値の変化率が最も大きかった。さらに尿中アクチビン値と各種パラメーターの相関を解析した結果、尿中アクチビン値と血清アクチビン値、腎機能、炎症反応に有意な相関は認めなかった。一方、尿中アクチビン値と尿蛋白量、尿細管障害マーカーに有意な相関を認めた。

次に、AAV患者の腎生検標本における組織学的変化と尿中アクチビン値の関連を評価した。尿中アクチビン値は、細胞性半月体を認める症例群で有意に高かった。一方で硬化性糸球体の有無は尿中アクチビン値に影響を認めなかった。また、腎組織中にCD68陽性あるいはCD163陽性マクロファージの浸潤を認める症例では、尿中アクチビン値が有意に上昇していた。

In situ hybridizationの結果、正常腎ではアクチビンmRNAの発現は認めなかった。一方、AAV患者の腎生検標本においては半月体形成性糸球体および近位尿細管細胞にアクチビンmRNAの発現を認めた。免疫染色の結果、アクチビンは正常腎で陰性であったが、AAV患者の腎生検標本においては、半月体形成性糸球体、間質内のCD68陽性細胞および近位尿細管細胞に陽性所見を認めた。

【考察】

本研究により、腎炎を合併する活動性AAV患者において尿中アクチビン値が著明に増加することが判明したが、尿中にアクチビンが検出される機序は幾つか想定される。アクチビンは血中に存在するが、分子量25kDであるため、糸球体で自由に濾過されていると思われる。しかし、健常人の尿中アクチビンは検出感度以下であることから、糸球体濾過されたアクチビンは、尿細管から再吸収されている可能性が高い。つまり、尿中アクチビンは尿細管障害による再吸収不全を反映している可能性がある。2つ目の機序として、半月体形成性糸球体ないし障害を受けた尿細管上皮細胞からアクチビンが産生され、尿中に検出されることが想定される。In situ hybridizationおよび免疫染色にて細胞性半月体および近位尿細管にアクチビンが検出されたことは、この機序を裏付ける知見と思われる。

我々は近年、自然発症ループス腎炎モデルマウス(MRL-*lpr* mice)を用いてアクチビンの役割を検討し、MRL-*lpr* miceの腎血管周囲の間質に浸潤するマクロファージがアクチビン産生細胞であることを報告した(Kadiombo, Maeshima et al. Am J Physiol Renal Physiol 312(2): F297-f304.)。本研究により、AAVにおける腎炎においても、間質に浸潤するマクロファージがアクチビン産生細胞の1つであることが明らかになった。特に浸潤マクロファージの細胞数が多い症例において尿中アクチビン値は高値を示すことから、尿中アクチビンはAAVにおける活動性腎炎をモニターする新規尿中バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

【まとめ】

尿中アクチビンはAAVにおける腎臓内の炎症、尿細管障害を反映する新規バイオマーカーとして有用である。