

氏名	近藤 亜矢子
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第539号
学位授与の日付	平成30年3月11日
学位論文題名	The Level of IgA Antibodies to Endothelial Cells Correlates with Histological Evidence of Disease Activity in Patients with Lupus Nephritis 「ループス腎炎患者における血管内皮細胞のIgA抗体価と疾患活動性との関連について」 PLoS ONE 11(10): e0163085. 2016
指導教授	湯澤 由紀夫
論文審査委員	主査 教授 剣 持 敬 副査 教授 吉 川 哲 史 教授 杉 浦 一 充

論文内容の要旨

【緒言】

全身性エリテマトーデス(SLE)は自己免疫的機序により各臓器に血管炎を惹起する自己免疫疾患である。そのなかで、ループス腎炎(Lupus nephritis: LN)は代表的な合併症であり、その予後はSLE患者自身の生命予後に密接に関連する。よって、その活動性を示すバイオマーカーの開発が重要である。

抗内皮細胞抗体(Anti-endothelial cell antibody : AECA)は血管炎をきたす自己免疫疾患患者の血清中に広く見られる抗体であり、病態や病勢に関与すると報告が散見される。しかしながら、その意義については一定していない。抗原・抗体反応において膜表面タンパクが重要な役割を果たすと考えられるが、検出する方法が確立されていないのが一因と考えられる。

【目的】

今回我々は、立体構造を保ちながら細胞表面抗原を取り出す方法、cell surface protein capture enzyme-linked immunosorbent assay (CSP-ELISA)を用いて、LN患者のAECA抗体価を測定し、LNにおけるAECAの臨床的意義を明らかにすることを目的に研究を行った。

【方法】

51名のLN患者を含む76名のSLE患者に加え、122名の対照群(disease control 42名、healthy control 80名)の血清を用いた。ヒト臍静脈内皮細胞(HUVEC : human umbilical vein endothelial cells)の他、ヒト糸球体内皮細胞(HGMEC : human glomerular endothelial cells)を使用し、CSP-ELISA法を用いてIgGおよびIgA-AECA抗体価を測定し、病理学的所見を加味して統

計的な検討を行った。

研究計画は大学倫理審査委員会で承認され、その遂行にあたっては関係する諸倫理規定・ガイドラインに則って行った。

【結果】

ループス腎炎群と腎炎を有さないSLE患者における患者背景では、尿所見、血液生化学的・免疫学的所見、血清抗体価で、腎炎を有する群の活動性が高いことが示唆された。ステロイド投与量についてもLN患者の方がLNをもたないSLE患者に比して多かった。

CSP-ELISA法によるIgG-AECA値ならびにIgA-AECA値はともに、SLE群が対照群に比べ有意差を持って高く、他のELISA法を用いた既存の報告と同様の結果が得られた。またHUVECとHGMECそれぞれの細胞を用いたAECA値には強い相関が認められた。

しかし、血清のmean+2SDで定めたカットオフ値を超えた割合は、HUVEC-IgGではループス腎炎群73%、腎炎のないSLE群で52%と高くのちに比べ、HUVEC-IgAにおいてはループス腎炎群で35%、腎炎のないSLE群においては28%と低く、感度特異度にも差を認めた。

IgA-AECA値の臨床的意義をみるため、HUVEC-IgA陽性群と陰性群で比較したところ、血清IgG、C3c、抗DNA抗体と、ISN-RPS 2003分類およびNIH activity indexで規定された腎組織上の活動性病変の有無で有意差を認め、IgA-AECA値が活動性病変と関連があることが示唆された。

そこでカットオフ値によらず組織学的活動性病変の有無で、HUVEC-IgGおよびHUVEC-IgAのAECA値を比較したところ、IgA-AECAのみが、活動性病変のある群で有意に高い値を認めた。活動性病変の有無に対するHUVEC-IgAのROC曲線を作成したところAUCが0.84であった。(感度0.92、特異度0.70)。最後に、NIH Activity Indexの重症度とIgA-AECA値の分布を見たところ、細胞性半月体を除くすべての活動性病変について傾向スコア分析で有意差があった。

【考察】

本研究はCSP-ELISA法を用いてLN患者のAECA値を測定した初めての研究である。結果、CSP-ELISAによるAECA値は、SLE患者群で有意に高く、既存のAECA測定法による報告と矛盾しない結果を得た。また、CSP-ELISAにより検出するAECAは、HUVECとHGMECで強い相関関係があり、同じ膜蛋白を認識していると推測される。また、IgA-AECA値がLNの病勢のバイオマーカーとなりうることが強く示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究はcell surface protein capture enzyme-linked immunosorbent assay (CSP-ELISA)を用いて、ループス腎炎患者の抗内皮細胞抗体(Anti-endothelial cell antibody : AECA)抗体価を測定し、ループス腎炎におけるAECAの臨床的意義を明らかにすることを目的とし、AECAがループス腎炎のactivityのバイオマーカーになり得る結果を示した。

CSP-ELISA法を用いてループス腎炎患者のAECA値を測定した初めての研究であること、CSP-ELISA法が本学のOriginalであることより、独創性に優れていると評価できる。また腎生検を行わなくても、ループス腎炎のactivityを推察でき、治療への応用が可能であり、臨床的有用性においても評価できる。またすでにPLoS ONEに掲載されており、国際的評価も受けていることより、学位論文審査委員会において、全員一致で合格と判断した。