

# 論文の要旨

申請者 松 延 華 子

## 研究論文題目

ヒト腎疾患の病態形成に関わる単核食細胞（マクロファージと樹状細胞）の表現型および細胞機能の検討

### 1 目的

腎臓における単核食細胞（マクロファージと樹状細胞）の表現型と細胞機能の関係は未だ明らかでない。本研究では、ヒト腎に浸潤する単核食細胞を、発現マーカー、形態、細胞機能を考慮しつつ分類し、分類された単核食細胞の表現型ごとに腎疾患の病理学的所見および臨床学的検査所見との関連を検討した。

単核食細胞が病態に関与すると考えられている代表的な慢性糸球体腎炎として IgA 腎症があり、IgA 腎症では、口蓋扁桃摘出術（扁桃摘）を行った症例は、行わなかった症例に比して腎予後が良好であることがランダム化比較試験で報告されている。病因として扁桃免疫に関与していることが強く示唆されているが、その免疫学的機序は未だ明らかでない。本研究では、IgA 腎症の病態形成に関与すると考えられる、扁桃における単核食細胞を介した免疫学的機序に関しても検討した。

### 2 方法

腎における単核食細胞のマーカーとして、CD14、CD68、CD11c、CD1c、CD209を用いた。ヒト腎疾患患者の腎検体、尿検体を用い、各マーカー陽性細胞に関し、細胞形態および細胞機能（貪食能と抗原提示能）を検討した。貪食能の評

価には、蛍光標識ビーズを貪食させた尿中単核球をフローサイトメトリーを用い定量化した。抗原提示能の評価には、HLA-DR の発現強度および頻度を、蛍光免疫多重染色およびフローサイトメトリーを用い検討した。これらから得られた結果と、腎病理所見および臨床所見との関連を統計学的に検討した。

IgA 腎症患者の扁桃における単核食細胞の検討に関しては、マーカーとして CD1c、CD209、CD208、CD303、CD1a を用いた。扁桃組織の免疫組織染色および免疫蛍光染色、リアルタイム RT-PCR、扁桃浮遊細胞のフローサイトメトリーを施行し、各単核食細胞の局在と量的評価を行った。得られた結果に関し、腎病理所見および臨床所見との関連を統計学的に検討した。

### 3 結果

腎に浸潤する単核食細胞について、CD11c、CD209、CD68 はそれぞれ異なる細胞群に発現した。ただし、各々のマーカーが重複する細胞も多数認められた。CD14 陽性細胞はこれらの細胞群とは別の分画であった。CD11c、CD68、CD209 陽性細胞は樹状の突起を有し、比較的強く HLA-DR を発現したが、CD14 陽性細胞は円形で、HLA-DR の発現が弱かった。腎局所において単核食細胞と接するナイーブ T 細胞を認め、腎局所における抗原提示が存在することが示唆された。一方、貪食能に関しては、CD11c、CD68、CD14 陽性細胞は比較的強い貪食能を呈したが、CD209 陽性細胞の貪食能は低かった。ANCA 関連腎炎と尿細管間質性腎炎では間質における CD11c、CD68、CD209 陽性細胞の増加を認め、これらの単核食細胞数は浸潤する T 細胞数と有意な相関を示した。

IgA 腎症患者の扁桃においては、抗原提示能が高いとされる CD208 陽性細胞が増加し、扁桃における CD208 陽性細胞数は腎臓における半月体形成率および蛋白尿と有意な正の相関を認めた。

#### 4 考察と結論

各種腎疾患患者の腎に浸潤する単核食細胞の発現マーカー、形態、細胞機能に従い細胞群を分類したところ、腎単核食細胞は多彩な表現型を示した。腎に浸潤する単核食細胞数は患者の臨床パラメータと有意な相関を示し、腎疾患の病態において腎単核食細胞が深く関与していると考えられた。単核食細胞は腎局所において T 細胞に抗原提示していることが示された。これらの結果は、腎臓における単核食細胞を介した免疫機能を解明し、治療ターゲットを明確にすることにより腎臓病治療の発達の一助になる可能性がある。

IgA 腎症患者に対する扁桃摘除の効果を説明する免疫学的根拠は現在乏しいが、本研究では、成熟し抗原提示能の高い単核食細胞である CD208 陽性細胞が IgA 腎症患者の扁桃で増加し、腎炎の進展に関与していることが示唆された。IgA 腎症に対する扁桃摘除の有用性を支持する所見と考えた。