

論文の内容の要旨

1 目的

尿は腎臓全体の病態を反映して変化するので、腎疾患の診断・予後判定上の有用性が考えられる。「尿沈渣中に出現する細胞，なかでもボウマン嚢上皮細胞に特異的に発現しているクローディン 1 陽性細胞を尿検査でとらえ評価することができれば，腎疾患の病態を判定することができる」との仮説を立て，研究を行った。

2 対象並びに方法

腎生検目的で入院した患者 200 名の早朝尿を集め，沈渣細胞を蛍光免疫染色で同定し，各種陽性細胞数と，半月体形成など腎生検の組織所見，尿中赤血球数や尿蛋白量など臨床検査所見，IgA 腎症の組織分類との関係性を評価した。さらに尿沈渣細胞の mRNA の発現をリアルタイム RT-PCR 法で定量し，腎生検の組織所見との相関を検討した。最後に，マクロファージ (M ϕ) のフェノタイプである M1, M2 と関連するマーカー等の mRNA の発現と腎生検の組織所見との相関を評価した。

3 成績

クローディン 1 (CLDN1)，CD68，好中球エラスターゼ (NE) 陽性細胞数は，半月体のある症例において，ない症例と比較し，有意に増加していた。半月体の性状では，細胞性半月体症例において，半月体がない症例と比較し有意に増加していた。CD68 陽性細胞数は，線維細胞性半月体においても半月体がない症例と比較し有意に増加していた。また CLDN1, CD68, NE 陽性細胞数は半月体形成率の増加に伴い有意に増加していた。そこで，CLDN1, CD68, NE 陽性細胞数の半月体の有無の関係を調べるロジスティック解析を行い，ROC 曲線を作成したところ有意な所見を認めた。

CLDN1 陽性細胞数は，CD68，NE 陽性細胞数と異なり，尿蛋白の増加に伴い有意に増加していた。また CLDN1, CD68, NE 陽性細胞数が尿中赤血球数の増加に伴い，有意に増加していた。

CLDN1, CD68 陽性細胞数は，IgA 腎症の組織分類においても重症度に伴い有意に増加していた。また CLDN1, CD68 陽性細胞数は，臨床所見の改善を認めた症例で，治療前と比較して治療後に有意に減少していた。

次に，リアルタイム RT-PCR での評価では，アクアポリン 2 (AQP2) で補正した CLDN1 mRNA レベル，CD68 mRNA レベルは，半月体のある症例において，ない症例と比較して，有意に増加していた。また，AQP2 で補正した CLDN1, CD68 mRNA レベルと半月体の有無の評価のためロジスティック解析を行い，ROC 曲線を作成したところ有意な所見であった。

マクロファージ(M ϕ)のフェノタイプであるM1 M ϕ と関連するAQP2で補正したiNOS, IL-6 mRNA は半月体の有無では有意な差がみられなかったが, M2 M ϕ と関連するAQP2で補正したCD163, CD204, CD206, IL-10 mRNA レベルは半月体がある症例で, ない症例と比較して, 有意に高値であった。AQP2で補正したCD163, CD204, CD206, IL-10 mRNA レベルと半月体の有無の評価のためロジスティック解析を行い, ROC 曲線を作成したところ有意な所見であった。

4 考 察

尿沈渣中のCLDN1, CD68, NE 陽性細胞数が, 半月体の有無と関係があり, ロジスティック解析の結果, 尿沈渣中のCLDN1, CD68, NE 陽性細胞を評価することで半月体の存在を予測できる可能性が示された。また, CLDN1 陽性細胞数と尿蛋白との関係では, CLDN1 陽性細胞数は炎症のみでなく, 炎症の結果として傷害された糸球体基底膜から漏れ出した蛋白による壁側上皮細胞傷害を反映することも考えられた。

AQP2で補正したCLDN1, CD68 mRNA レベルを評価することでも半月体の存在を評価できる可能性が示された。また組織修復と関連のあるM2 M ϕ と関連するAQP2で補正したmRNA レベルを評価することにより, 半月体の存在を評価できる可能性も示唆された。

腎生検が困難な症例や, 過去に腎生検をしている症例の臨床経過を評価するにあたり 2 度目以降の腎生検を行わなくても, これら尿沈渣中陽性細胞は半月体の存在を予測できる可能性があると考えた。

5 結 論

尿沈渣中のCLDN1, CD68, NE 陽性細胞を測定すること, 尿沈渣中のAQP2で補正したCLDN1 mRNA レベル, CD68 mRNA レベルを測定することおよび尿沈渣中のAQP2で補正したM2 M ϕ 関連のmRNA を測定することは, 糸球体疾患の病態・活動性を評価し, 投与薬剤を選択, 増減する際に有用である可能性が考えられた。