

氏名	松本 祐嗣
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第 1159 号
学位授与の日付	平成30年 3月11日
学位論文題名	Urinary monocyte chemotactic protein 1 as a predictive marker of steroid responsiveness in children with idiopathic nephrotic syndrome 「尿中MCP-1は小児特発性ネフローゼ症候群におけるステロイド反応性の予測マーカーとなる」 Fujita Medical Journal 4(1):17-22, 2018.2
指導教授	吉川 哲史
論文審査委員	主査 教授 湯澤 由紀夫 副査 教授 松浦 晃洋 教授 白木 良一

論文内容の要旨

【緒言】

小児特発性ネフローゼ症候群(NS)の発症機序は未だ不明だが、免疫学的な機序が関わっていると考えられており、サイトカイン、ケモカインとの関連を示唆する報告がみられる。我々は過去にマクロファージ(MQ)がステロイド抵抗性NSの病態に重要な役割を果たしていると報告している。

【目的】

ステロイド感受性NS(SSNS)群とステロイド抵抗性NS(SRNS)群との間で、血清及び尿のサイトカイン、ケモカイン発現を比較し、NSにおけるMQ浸潤機序を解明するとともに、ステロイド反応性を予測するバイオマーカーを開発する。

【対象・方法】

対象は当院および関連病院を受診した小児NS患者18例(年齢 7.1 ± 4.3 歳、男:女=12:6)。臨床経過によってSSNS群10例、SRNS群8例に分類した。発症時(初発時または再発時)および寛解時の血清、尿を採取した。年齢を一致させた健康小児15例の血清および尿をコントロール群として用いた。サイトカイン、ケモカインはcytometric bead array kitを用いて測定した。

【結果】

NS全例における発症時、寛解時、およびコントロール群の3群間で血清サイトカインおよびケモカインを比較したところ、RANTESが発症時および寛解時で低値であったことを除き、有意差を認めなかった。一方、尿中ケモカインは、発症時においてIP-10, MCP-1,

MIG, RANTESが有意に高値であった($p < 0.01$)。SSNS群、SRNS群に分けた比較では、発症時の尿中MCP-1がSRNS群においてSSNS群、コントロール群と比較し有意に高値であった($p < 0.01$)。さらに、尿中MCP-1は尿中IL-6、IP-10と有意な相関を認めた(IL-6: $r = 0.75$ $p < 0.001$ IP-10: $r = 0.64$ $p < 0.01$)。

【考察】

NS発症時にいくつかのケモカインの有意な増加がみられ、NS発症にはこれらケモカイン産生を介した何らかの免疫学的機序が関与することが示唆された。中でも尿中MCP-1はSRNS群でのみ有意に高値であったことから、ステロイド抵抗化機序にも関与している可能性が示唆され、同時にステロイド反応性を予測するバイオマーカーとなりうると考えられた。MCP-1は単球/MQの重要な走化因子であり、NSのステロイド抵抗化機序にMQが重要な役割を果たしているという我々の過去の検討や、今回の尿中MCP-1とIL-6、IP-10と有意に相関した結果と合わせ、MCP-1がMQの腎組織への遊走と、腎固有細胞または遊走したMQによるIL-6、IP-10などの産生を介してステロイド抵抗化機序に関わるといった一連の機序が存在する可能性が示唆された。さらに、MCP-1は尿中でのみ増加がみられ、腎組織内で産生されていると考えられ、今後さらなる病態解明のために病理組織学的な検討が必要である。

【結語】

尿中MCP-1は小児特発性NSにおけるステロイド反応性を予測するバイオマーカーとなる可能性がある。また、MCP-1はステロイド抵抗化機序に関わっている可能性が示唆される。

論文審査結果の要旨

小児特発性ネフローゼ症候群(NS)の発症には免疫学的な機序が関わっていると考えられており、治療としてステロイド剤が用いられる。本研究では、ステロイド感受性NS(SSNS)群とステロイド抵抗性NS(SRNS)群との間で、血清及び尿中サイトカイン、ケモカイン濃度を比較しNS発症機序解明を試みるとともに、ステロイド反応性を予測するバイオマーカーの探索も目指している。NS症例における発症時、寛解時、およびコントロール群の3群間で血清、尿サイトカインおよびケモカインを比較した結果、発症時の尿中IP-10、MCP-1、MIG、RANTESが有意に高値なことを見出した。さらに、SSNS群、SRNS群間の比較では、発症時の尿中MCP-1がSRNS群においてSSNS群、コントロール群と比較し有意に高値であったことから、これら尿中ケモカインを介した免疫学的な機序がNS発症に何らかの役割を果たしており、特に尿中MCP-1がステロイド抵抗化機序に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。腎局所でのケモカイン産生が、ステロイド抵抗性のメカニズムを含む、NS発症機構に重要な役割を果たしている可能性を示唆する初めての報告で、その意義は極めて高い。評価委員会での討論の結果、引き続き病理学的検討を加えることで更にレベルの高い研究につながることを期待され、学位論文として十分値すると判断した。