

論文審査の要旨

報告番号	総論第 11 号		学位申請者	曾我部 篤史
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士(医学)
	副査	中川 昌之	副査	西尾 善彦
	副査	堀内 正久	副査	東 美智代

Correlation of serum levels of complement C4a desArg with pathologically estimated severity of glomerular lesions and mesangial hypercellularity scores in patients with IgA nephropathy

(血清中の補体 C4a desArg 濃度は IgA 腎症患者における糸球体活動性病変及びメサンギウムスコアの程度と相関する)

IgA 腎症は本邦において成人の慢性糸球体腎炎の 30%以上を占める頻度の高い疾患であり、20 年の経過で 20~30% が末期腎不全に至る。IgA 腎症の確定診断には腎生検による糸球体メサンギウム領域への IgA 沈着の証明が不可欠であるが、しばしば補体成分の沈着を伴い、IgA 腎症の病態に補体活性化が関与していることが示唆されている。しかし、IgA 腎症の診断や病態の把握に有用な血清バイオマーカーは同定されていない。近年、プロテオミクスを用いた蛋白質の網羅的解析が可能となり、バイオマーカー探索の方法として用いられている。そこで、学位申請者らは、Surface-enhanced laser desorption/ionization ProteinChip System を用いて IgA 腎症患者(グループ 1) 血清から組織学的所見と相關するバイオマーカー候補蛋白質を探索し、免疫沈降法、ウエスタンプロット法、ELISA 法を用いてバイオマーカー候補蛋白質の同定を行った。さらに、別の IgA 腎症患者(グループ 2) 血清を用いて、同定した蛋白質の血中濃度を ELISA 法で測定し、健常者群との比較及び組織学的所見との相関の検討を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) IgA 腎症患者と健常者血清中に Intensity(蛋白質ピーク値) に有意差($P<0.05$)のある 93 個の蛋白質を検出し、そのうち 8592 m/z, 8757 m/z, 8806 m/z の Intensity は組織学的に評価した糸球体活動性病変の程度と相関した。
- 2) IgA 腎症患者群と健常者群で最も P 値が小さかった 8592 m/z は database による検討において C4a desArg と推測され、免疫沈降法、ウエスタンプロット法、ELISA 法、精製蛋白質溶液を用いた解析により 8592 m/z のピークは C4a desArg と同定した。
- 3) ELISA 法で測定したグループ 1 患者血清中の C4a desArg 濃度は、健常者群と比較して有意に高値を示し、組織学的に評価した糸球体活動性病変及びメサンギウムスコアの程度と有意に相関した。
- 4) グループ 2 の IgA 腎症患者血清においても 3) と同様の結果が得られた。

プロテオーム解析により IgA 腎症患者血清中から C4a desArg を血清バイオマーカー候補として見出し、IgA 腎症患者血清中の C4a desArg 濃度は健常者と比較して有意に高値であり、組織学的活動性と相関することを明らかにした。本研究から、血清 C4a desArg 濃度は IgA 腎症患者において病態を反映する有用な血清バイオマーカー候補と考えられた。

本研究結果から、IgA 腎症患者では C4a desArg 濃度がレクチン経路を介した補体活性化を示唆していると考えられた。また、本研究は C4a desArg 濃度が IgA 腎症の組織学的活動性を血清学的に評価できる可能性を示唆した点で非常に興味深い。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判断した。