

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 前田 麻友子

論 文 題 目

Plasma CD147 reflects histological features in patients  
with lupus nephritis

(CD147はループス腎炎の組織重症度を反映する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

長谷川 好規



名古屋大学教授

委 員 磯 部 健 一



名古屋大学教授

委 員 秋 山 真 志



名古屋大学教授

指 導 教 授

松 尾 清 一



## 論文審査の結果の要旨

ループス腎炎 (LN) の正確な病勢把握は寛解導入率向上のために重要であるが、古典的指標は LN の指標とはならず、近年、NGAL や MCP-1 が、有力な指標として検討されているが、その診断有用性は十分ではない。これまでに我々は炎症細胞の制御を介した腎虚血や線維化における膜糖蛋白 CD147 の関与を報告し、基礎実験にて CD147 が T リンパ球を制御し病勢に強く関与する知見を得ている。

本研究では、2008 年から 2011 年に本施設にて組織診断した LN 64 症例を対象とし、臨床症状、組織活動性、組織・血漿・尿中 CD147 発現を検討することで、臨床における CD147 の有用性を検証した。

組織標本にて CD147 は障害糸球体や浸潤炎症細胞に強い発現を示したが、萎縮・脱落した尿細管では、正常時は豊富な CD147 発現が著明に低下した。血漿・尿中 CD147 値は LN 群において対照群と比して有意に高値を示し、特に血漿 CD147 値は、尿中 NGAL・MCP-1 値と同様に急性炎症を示す組織活動性スコア (BAI) と強い相関 ( $r_s=0.466$   $P<0.01$ ) を認めた。

血漿 CD147 値は、組織活動性の有無をアウトカムとした ROC 解析で高い予測能 (AUC 0.84) を示し、更に、補体 C3 値と組み合わせることで、治療指標とするに十分な高い予測能 (AUC 0.92) を呈した。

1. 萎縮・脱落した尿細管で、正常時は豊富な CD147 発現が著明に低下しており、急性尿細管壊死症例において尿中 CD147 値が上昇するという知見も得ていることから、尿中 CD147 の大半は尿細管細胞から逸脱したものと考えられた。また、CD147 は障害部位の浸潤炎症細胞上に強い発現を示しており、過去の知見から検討すると、血漿 CD147 値は、MMP14 により炎症細胞上から循環血液中に遊離したものが検知されていると考えられる。それ故に、血漿 CD147 値は腎機能低下とは独立して、増殖性変化を示す LN 疾患活動性を反映するのだろう。
2. CD147 欠損マウスのループス腎炎モデルは、野生型に比して腎炎が悪化しており、CD147 が病態に保護的に働いていることが予想され、T リンパ球増殖における CD147 の negative regulator としての検証をすすめている。
3. 本研究では、コンビネーションマーカーを作成することで、活動性に関して非常に高い予測能を得ることができたものの、組織型など詳細な情報は得られないため、禁忌がない初発の患者には腎生検を施行し、腎生検禁忌の患者や早急な治療開始が必要な患者、再燃で数回の腎生検が必要になるような患者の評価に CD147 を用いる、というのが現実的ではないかと考えている。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名	前田 麻友子
試験担当者	主 査	長谷川好規	磯部 俊一	秋山 真志
	指導教授	松尾 清一		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

- 1. CD147の組織発現変化と血漿・尿中CD147値の関連について
- 2. なぜ血漿CD147が病態を反映するのか
- 3. CD147 のループス腎炎に対するメカニズムについて
- 4. CD147 の臨床における実用性について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。