

主論文の要旨

Plasma CD147 reflects histological features in patients with lupus nephritis

〔 CD 1 4 7 はループス腎炎の組織重症度を反映する 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：松尾 清一 教授)

前田 麻友子

【諸言】

ループス腎炎 (LN) は全身性エリテマトーデス (SLE) の重要な予後決定因子であり、その正確な病勢把握は適切な免疫抑制療法選択や重篤な副作用の軽減を介して、寛解導入率の向上につながる。しかし、古典的指標である補体や抗 DNA 抗体は SLE の活動性の指標となるものの、LN の指標とはならない。そのため、LN 活動性を的確に反映する非侵襲的評価方法の探求が急務である。近年、neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) や monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 が、LN の有力な指標として検討されている。しかし、その診断有用性は十分ではない。

CD147 は腫瘍細胞浸潤や炎症・アポトーシスに関与する膜糖蛋白であり、Matrix metalloproteinase の誘導やシクロフィリンの受容体として知られている。これまでに我々は、CD147 欠損マウスを用いた基礎研究において、虚血時の好中球遊走を介した腎尿細管間質障害における CD147 の関与を報告した。更に、T リンパ球増殖における CD147 の negative regulator としての役割について検証を進めている。

本研究において、上記の基礎研究を基として臨床における CD147 の有用性を検証するため、T リンパ球制御が疾患活動性に強く寄与する LN について CD147 の役割と有用性を検証する。

【患者対象及び方法】

(1) 対象患者

2008 年から 2011 年に名古屋大学医学部附属病院およびその関連施設にて腎生検を施行し、臨床的かつ病理学的に LN と診断された 64 症例を対象とし、生検施行前の血漿・尿を採取した。病理学的に有意な所見を示さない病理学的コントロール 14 例 (顕微鏡的血尿のみを呈する) と健常者検体 16 例を対照とした。

(2) 腎組織の評価

腎の組織障害活動性を NIH histological scoring system により得点化し、Biopsy activity score (BAI) を算出した。更に、組織浸潤細胞における CD147 発現を検討するため CD147、CD68、CD5、neutrophil elastase、S100A4 による免疫染色を行った。

(3) バイオマーカーの測定・評価

血漿・尿中の CD147 値、尿中 NGAL 値・MCP-1 値を ELISA 法にて測定した。これらの結果を腎臓・自己免疫性疾患に関与する古典的な parameter (補体 C3 や各種抗体価) を含めて解析・比較検証した。

【結果】

(1) 腎組織の CD147 発現

正常組織では尿細管に豊富な CD147 発現が認められるが、LN で障害された尿細管細胞では発現は減弱し、その周囲に強く CD147 発現を示す単球・好中球・線維芽細胞

胞が著明に集簇していた (Figure 1)。更に、通常、CD147 発現を示さない糸球体は浸潤した炎症細胞を中心としてその周囲に CD147 の強い発現を示した。

(2) 血漿・尿中 CD147 値

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た (Figure 2a,b)。血漿・尿中 CD147 値は有意な相関を示していた (Figure 2c)。疾患活動性の古典的指標である補体 C3 値や抗 DNA 抗体価は血漿 CD147 値と相関を示さないが、腎機能を示す血清クレアチニン (Cr) 値と有意な相関を示した (Figure 2d,e,f)。尿中 CD147 値は、これらの指標と相関を示さなかった (unpublished data)。

(3) 組織学的活動性について既報バイオマーカー (NGAL, MCP-1) との比較検証

血漿 CD147 値は尿中 CD147 と異なり、既知の指標である尿中 NGAL・MCP-1 値と同様に管内増殖性変化や間質細胞浸潤などの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 (Figure 3)。特に疾患活動性の高い症例において、血漿 CD147 値は組織活動性をアウトカムとした ROC 解析により血清 Cr 値や尿中 NGAL・MCP-1 値 (AUC, 0.71, 0.70, 0.74) と比して高い予測能 (AUC 0.84) を示した (Figure 4)。加えて、血清 Cr 値や治療内容を含む多因子調整により血漿 CD147 値が組織活動性の独立した予測因子である事を見出した。

しかし、LN 治療の指標とするには AUC 値 0.9 以上が望ましいため、既知の指標との組み合わせにより検証を行った。結果、血漿 CD147 値と補体 C3 値の組み合わせが治療指標とするに十分な高い予測能 (AUC 0.92) を呈した (Figure 5・Table 3)。

【考察】

LN 組織標本にて CD147 は炎症活動性が強い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 CD147 値と尿中 CD147 値に有意な相関があるため、尿中 CD147 の一部は、循環血液中から糸球体濾過されたと予想されるが、大半は通常豊富に存在する尿細管細胞から逸脱したものと考えられた。実際、尿中 CD147 値は血漿 CD147 値と比して 10 倍以上の値を示した。また、血漿 CD147 値は血清 Cr 値と有意な相関を示すため、腎機能低下による血漿 CD147 への影響が危惧されたが、本研究において血漿 CD147 値が腎機能と独立した活動性腎炎の予測因子である事を証明した。これまでの当教室における基礎研究や過去の知見から、MMP14 により循環血液中に遊離した炎症細胞上の可溶性 CD147 が検知されていると考えられる。それ故に、血漿 CD147 は増殖性変化を示す LN 疾患活動性を反映するのだろう。

更に、これらの疾患活動性が強い患者群は免疫抑制療法により非活動期となった際、血漿 CD147 値は有意な低下を示し、LN を有さない SLE 患者 11 症例では血漿 CD147 値は LN を有する症例群と比して低値傾向を示した (unpublished data)。上記の知見から血漿 CD147 値が LN の有用な疾患活動性の指標になりうると考えられたため、尿中 NGAL と MCP-1 と比較検証したところ、両者と同等の AUC 値を得た。しかし、LN は炎症以外に免疫複合体沈着等の多彩な要因により発症するため、診断有用性を

高めるため複数の指標を使用する事を検討した。結果、診断に有効な AUC 0.9 以上を示し、高い診断能を有する血漿 CD147 と補体 C3 の組み合わせは非侵襲的腎炎治療を行うための有力な指標となる可能性が示唆された。

今後、疾患活動性を正確に反映する CD147 を含む複数のバイオマーカーによる大規模前向きコホート研究による更なる検討が望まれる。

【結語】

血漿 CD147 値は LN 疾患活動性を反映する新たな指標となる可能性が示唆された。