

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 佳哉輔

論 文 題 目

CD147/Basigin limits lupus nephritis and TH17 cell differentiation by inhibiting the IL-6/STAT3 pathway


(CD147/ベイシジンは、IL-6/STAT3 経路を阻害することで TH17 細胞への分化を抑制し、ループス腎炎を改善する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

松田 仁 


委員

名古屋大学教授

押田 芳治 

名古屋大学教授

委員

清井 仁 

名古屋大学准教授

指導教員

丸山 彰一 

論文審査の結果の要旨

今回、野生型、CD147 遺伝子欠損マウスに TMPD (プリスタン) 誘導性のループス腎炎マウスモデルを作成し、CD147 がループス腎炎の進展に重要な役割をもつことを示した。組織学的検討の結果、CD147 欠損型マウスにおいてループス腎炎は、野生型に比し有意に増悪し、特に CD147 の欠損が IL-17 を介した腎炎の悪化に関与することが中和抗体実験等から明らかとなった。IL-17 の主要な産生細胞である IL-17 産生 T 細胞 (T_H17) は、ループスを誘導した欠損型マウスの腎臓内、そして脾臓内で有意に増加し、各ヘルパー T 細胞サブセットへの分化誘導実験においても、T_H17 細胞への分化が野生型で抑制され、分化に必須である STAT3 の活性化も抑制された。要するに、T 細胞活性化に伴い発現誘導された CD147 は、IL-6-STAT3 経路を介して T_H17 分化を抑制的に制御し、T_H17 細胞からの IL-17 産生を抑えることでループス腎炎の悪化進展に重要な役割を果たしている。





本研究に対して、以下の点を議論した。

1. 本モデルにおけるループス腎炎は、糸球体病変が中心で、CD4 陽性 T 細胞も間質にはほとんど認められず、糸球体を中心に認められた。IL-17 は種々の細胞で産生されるが、フローサイトメトリーによる検討では、本モデルの腎臓内ではヒト SLE に見られる CD3⁺CD4⁺CD8⁻細胞 (DN 細胞) の増加はなく、IL-17 産生もほとんど認められず、T_H17 細胞が IL-17 のメインソースであった。
2. 自己抗体産生、特に抗核抗体価、SLE に特異的な抗 ds-DNA 抗体は、野生型、欠損型マウスにおいて有意な差は見られなかった。
3. 今回、CD4 陽性 T 細胞上の CD147 が IL-6-STAT3 経路を抑制することで T_H17 細胞への分化を制御する知見を得たが、治療ターゲットとして考えると、通常のプロッキング抗体では治療効果を得ることが難しい。本研究でも、アゴニストとして働く抗 CD147 抗体を使用しクロスリンクすることで IL-6-STAT3 経路を抑制していたことから、アゴニストとして働くクローンの抗体であれば治療効果を期待できる可能性がある。また、ループス腎炎では可溶性 CD147 も血清中に増加し、ループス腎炎の活動性と有意に相関する知見を得ている。可溶性 CD147 は細胞膜上の CD147 のリガンドとして働くことも知られており、治療ターゲットとして考えるうえで、この役割を今後検討していく必要がある。

本研究は、CD147 がループス腎炎の進展機序に重要な役割を果たしていることを示し、新たな治療ターゲットとなり得る知見を提供した。

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 佳哉輔
試験担当者	主査  松風 正之  押田 晋治  清井 仁 指導教員  丸山 彰一			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 腎臓内におけるCD4陽性細胞の局在、IL-17産生細胞について 2. 自己抗体産生について 3. 治療ターゲットとしてのCD147の問題点について <p>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。</p>				