

主論文の要旨

**The clinical relevance of plasma CD147/basigin
in biopsy-proven kidney diseases**

〔 腎疾患における血漿 CD147/basigin の臨床的有用性 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻

病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 教授)

森 佳子

【緒言】

糸球体および尿細管間質の病理組織学的な不可逆的变化は、急峻な腎機能低下を誘発し、慢性腎臓病（CKD）を呈する。腎疾患の活動性を正確に把握することはより適切な治療方針の選択を可能とし、CKDの進行を抑止する。腎生検による病理組織学的評価はその方策として極めて有用であるが、侵襲性が高く反復して行うことは難しい。それ故に、非侵襲的な腎疾患活動性を評価する分子指標の探索は急務の課題とされる。

臓器特異的な糖鎖を有する膜1回貫通型蛋白であるCD147/basiginは、炎症細胞浸潤と腎線維化の病態形成に関与するため、これまでに急性腎障害やループス腎炎の病勢を把握するのに有益な指標として報告されている。

本研究では腎生検により原疾患が確定している腎病理組織標本・血液・尿検体を用いて、CD147は推算糸球体濾過率（eGFR）やL-FABP（L type fatty acid binding protein）といった既存のパラメーターと比較して、腎疾患における病理組織学的特徴や疾患活動性を反映し得るか、について検証を行った。

【患者対象及び方法】

（1）対象患者

2011年から2014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IgA腎症（IgAN）、Henoch-Schönlein紫斑病（HSPN）、糖尿病性腎症（DKD）、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）、膜性腎症（MN）と診断された538例を対象とし、生検施行前の血漿・尿を採取した。顕微鏡的血尿あるいは微量な蛋白尿を呈するも臨床的かつ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群6例、健常者検体18例を対照とした（Table 1）。

（2）バイオマーカーの測定

血漿・尿中CD147値をELISA法により測定し、eGFR、CRP、尿蛋白量、L-FABPといった各種パラメーターとの関連、腎組織学的特徴との関連について比較検証した。

（3）腎組織の評価

腎生検検体は光学顕微鏡、蛍光抗体法、電子顕微鏡で評価し組織診断を行った。組織のCD147発現を検討するためCD147に対する免疫染色を行った。IgANの病理学的評価法は国際的評価法であるOxford分類と日本腎臓学会の重症度分類を用いた。

【結果】

（1）腎組織のCD147発現

一般的に、CD147発現は正常糸球体に発現を認めず、尿細管上皮細胞に豊富に認められる。一次性および続発性の原疾患にかかわらず、CD147は障害糸球体とボウマン嚢との癒着部位や細胞性半月体形成部位、障害間質領域に浸潤する炎症細胞・繊維芽細胞に強い発現を認めた（Figure 1）。それに反して、障害糸球体における分節性硬化部位、メサンギウム増殖領域およびその周囲の糸球体係蹄に有意なCD147発現を認めな

った。また、動物実験における知見と同様に、重度の尿細管細胞障害を示す細胞脱落部位では著明な CD147 発現の低下を呈した。

(2) 血漿・尿中 CD147 値

血漿CD147値はIgAN、HSPNおよびDKDといった炎症と関連する腎疾患において、eGFRと強い相関を認めた (Figure 2A)。一般的に、L-FABPは障害された尿細管上皮細胞から尿中へ分泌される。そのため、過度に尿細管腔へ排泄された蛋白の再吸収時に尿細管細胞障害を呈した際、尿中L-FABP値は尿細管細胞障害の臨床的診断指標として知られる。尿中CD147値もまた、尿中L-FABP値と同様に尿蛋白量と有意な相関を認めた (Figure 2B、2C)。特に、DKDにおける血漿CD147値と尿中CD147値はeGFRや尿蛋白量とそれぞれ強い相関を示した。

(3) IgAN における CD147 と病理学的重症度の関連

IgAN は本邦において、末期腎不全に進行しうる腎臓病のひとつである。血漿および尿 CD147 値は尿細管萎縮/間質線維化の病理組織学的進行度と有意な相関を呈した (Figure 3D)。興味深い事に、血漿 CD147 値は糸球体数の 50%以上にメサンギウム細胞や基質増殖、半月体形成を示した際、有意な上昇を認めていた (Figure 4)。

【考察】

これまでに、ループス腎炎や虚血に伴う急性腎障害において CD147 は障害組織部位に強く発現し、血漿 CD147 値は急性疾患活動性に強く相関することが門松らにより示されてきた。本研究では、急性腎疾患ではなく慢性腎臓病に進行する様々な腎疾患において、既知の臨床的指標と比較し、CD147 の臨床的有用性について検証を行った。その結果、既報の臨床論文や実験動物モデルを利用した基礎論文と同等に、著明な CD147 発現は組織浸潤炎症細胞や炎症を呈した部位に認められた。更に、病勢晩期であり機能的な廃絶を呈する糸球体硬化病変や細胞脱落を認める尿細管領域では CD147 発現はほとんど認められなかった。しかし、eGFR や尿蛋白量と血漿・尿 CD147 値の関連は疾患活動性だけでなく、それぞれの腎疾患によって相違を示した。それぞれの腎疾患の進展メカニズムに CD147 値が影響されているためと推測された。

血漿CD147値はIgAN、HSPN、DKDなど慢性炎症をそのメカニズムに含む腎疾患群においてeGFR値と強い相関を認めた。これまでの知見と基礎実験から、循環血液中の炎症細胞上に存在するCD147の細胞外ドメインが細胞外マトリックスメタロプロテナーゼにより切断・遊離し、血漿値として検出していると推測する。また、血漿CD147値とeGFRの相関関係から腎クリアランスの低下が血漿CD147値の上昇に寄与する事も考慮されたが、FSGSとMNにおいて、血漿CD147値とeGFRの相関関係を認めないため、検出されている血漿CD147は炎症細胞由来の可溶性CD147と強く考える。

次に、国際的に確立された病理組織学的分類が整備されているIgAN症例を用いて、慢性炎症要因により上昇を呈する循環血液・尿中CD147値が、組織学的疾患活動性と正確に反映するか、検証を行った。その結果として、国際指標であるOxford分類における尿細管萎縮/間質線維化を示すT scoreの重症化と共に血漿および尿中のCD147値

は有意な上昇を示した。国際的メタ解析において、T scoreは末期腎不全進行の独立した予測因子と考えられているため、CD147値がCKD病勢進展の予測指標となりうると推測される。

中等度～高度の尿蛋白を呈し、尿潜血を呈しない、すなわち、炎症兆候が乏しいFSGS、MNといった症例において、血漿と尿中のCD147値は相関を示した。これらの疾患群では、尿中CD147値の一部は循環血液中CD147が糸球体から濾過されたものと推測されるが、尿中CD147の大部分は尿細管上皮細胞からの逸脱に起因すると考える。糸球体よりの過剰な蛋白濾過は尿細管への再吸収に伴い尿細管細胞障害の原因となり、間質領域に炎症細胞の遊走・浸潤を促す。L-FABPと同様に、尿中CD147値の有意な増加は上記のメカニズムによると考える。実際、尿中L-FABP値とCD147値、尿CD147排泄分画測定値と尿中CD147値は、それぞれ密接な相関関係を示し、上記の推論を強く裏付ける。

FSGS症例群において、尿中CD147値は有意な上昇を示さなかったが、本研究のFSGS症例は、ネフローゼレベルの尿蛋白量を呈さなかった事が影響したと考える。1日尿蛋白量が5g以上を呈する病理組織学的変化の乏しい微小変化型ネフローゼ症候群や膜性腎症において、尿中CD147値は病理学的コントロール群や健常群と比較し2倍であった知見もまた、この考えと矛盾しない（一部未発表data）。興味深い事に、DKD症例群では血漿および尿中CD147値はeGFRや尿蛋白量とそれぞれ強い相関を認めた。DKD進展メカニズムに慢性炎症や尿蛋白といった多様な要素が強く関与すると推測され、実際、適切なDKD治療が行われた症例では血漿CD147値の改善が認められた。DKDにおいてCD147は治療効果判定を含めた臨床指標となる可能性が示唆された。

【結語】

血漿および尿中CD147値は様々な慢性腎臓疾患の活動性を反映し、治療選択及び治療効果の指標となる可能性が示唆された。