

## 論文審査の要旨(乙)

申請者所属講座 氏名	小児科学講座 氏名 敦賀 和志
指導教授氏名	伊藤悦朗
論文審査担当者	主査 大山 力 副査 萱場広之 副査 黒瀬 顕
(論文題目) Expressions of mRNA for innate immunity-associated functional molecules in urinary sediment in immunoglobulin A nephropathy. (IgA 腎症患者の尿沈渣細胞における自然免疫関連機能分子の mRNA 発現)	
(論文審査の要旨) 慢性腎疾患(CKD)の代表的疾患である IgA 腎症の病因は不明であるが、その病態への自然免疫系の関与が示唆されている。これまで申請者らのグループは、培養ヒトメサンギウム細胞を用いた基礎実験から、Toll-like receptor 3 (TLR3)を機転とし、interferon (IFN)- $\beta$ , retinoic acid inducible-gene I (RIG-I), chemokine ligand 5 (CCL5), IFN-inducible protein 10 (IP-10), fractalkine (Fkn), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)などの炎症関連分子群が誘導されることを報告してきた。 一般に腎疾患の病態、病勢の評価には腎生検による組織診断が必須であるが、大きな侵襲を伴う検査である。このため、特に小児科領域では CKD の腎組織病態を非侵襲的に評価可能な検査法の開発が待たれている。本研究では小児 IgA 腎症の疾患活動性を非侵襲的に評価する試みとして、患者尿沈渣中の細胞を用いて、自然免疫系を介し発現する炎症関連機能分子群の mRNA 発現を測定し、臨床パラメーターや腎組織所見との関連を検討した。 対象は腎生検で診断された新規発症の IgA 腎症 20 例および対照群（非炎症性腎炎）としての菲薄基底膜病 4 例である。尿蛋白クレアチニン比は、IgA 腎症群では平均 1.9、コントロール群では 0.1 であった。IgA 腎症群では、腎生検組織を Andreoli と Bergstein の組織スコアを用いて急性化病変(A.I), 慢性化病変(C.I)を半定量的に評価した。得られた A.I は平均 3.4, C.I は 3.1 であった。尿沈渣細胞は、早朝尿 50ml を 30 分遠心し尿沈渣を回収した。RNeasy Mini Kit (Qiagen, MD, USA)を用いて total RNA を抽出後、cDNA を作製し測定までは-80℃で凍結保存した。これまでの申請者らの基礎実験の結果を基づいて、自然免疫系を介し発現が確認されている炎症関連分子群である CCL5, Fkn, IP-10, MCP-1, RIG-I, TLR3 の mRNA 発現をリアルタイム PCR 法により測定した。また、尿検体採取と同時期に行われた腎生検で得られた組織を上記分子群の抗体で蛍光抗体法により染色し、尿沈渣 mRNA の発現と比較した。 本研究の結果から、IgA 腎症群の尿沈渣細胞中で有意な発現を示す機能分子として、CCL5, Fkn, MCP-1, RIG-I が重要であることが示唆された。これらの分子群は、申請者らのこれまでの検討から腎生検組織においても有意な染色性が確認されている。 本研究によって、小児 IgA 腎症では尿沈渣をサンプルとして Fkn に代表される自然免疫系を介する炎症関連分子群 mRNA を測定することが腎組織学的病態を反映することが示された。このことは、小児腎疾患の非侵襲的検査法開発の基礎になる重要な業績であり、学位授与に値する。	
公表雑誌名	<i>Nephrology</i> 20(2015) 916-921