

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 370 号 氏名 大島 恵

主論文題名 Association of apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) expression with urinary protein and kidney dysfunction.

雑誌名 Clinical and experimental nephrology. 第 21 巻第 1 号 35 頁～42 頁 平成 29 年 2 月掲載

Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) はマクロファージが産生する分泌型蛋白質で、血中では IgM と結合し各臓器で多彩な機能を示す。肥満モデルマウスでは、血中 AIM の増加と脂肪組織の慢性炎症を引き起こし、血管ではマクロファージのアポトーシスを抑制して動脈硬化を増悪させる。さらに AIM は結合する IgM 機能を高め、自己免疫疾患の発症に関与することも示唆されている。腎臓の巣状糸球体硬化症や IgM 腎症では糸球体に IgM が沈着し、補体の活性化に関与するが、腎内での AIM 動態を含め腎障害の機序は不明である。今回、AIM が IgM と共存して腎障害に関与しているという仮説を立て、ヒト腎臓における AIM の役割ならびに IgM との関連について検討した。方法：対象は腎生検 43 例で、蛍光抗体染色により AIM, IgM の沈着を評価し、糸球体面積に占める沈着率を計測した。また AIM 沈着率と腎複合イベント（透析導入、血清クレアチニン 1.5 倍増加もしくは推定糸球体濾過量 [eGFR] 半減）の関連について評価し、年間の eGFR 低下率との関連性を検討した。結果：平均 eGFR は 62 ml/min/1.73 m²、平均尿蛋白は 1.4 g/日。腎病理診断は IgA 腎症 9 例、急速進行性糸球体腎炎 5 例、膜性腎症 5 例、糖尿病性腎症 3 例、微小変化型ネフローゼ症候群 3 例、巣状糸球体硬化症 3 例、他 11 例。AIM 沈着は糸球体係蹄やメサンギウム領域にみられ、一部は CD68 陽性マクロファージの局在と一致した。AIM の沈着分布に関しては、IgM と一致する例、一致しない例、AIM もしくは IgM のみ陽性の症例、共に陰性の症例を認め、AIM は IgM と共存、または単独で存在していることが示唆された。AIM 沈着は尿蛋白陽性の症例で尿蛋白と正の相関を示し、AIM/IgM 共陽性率が高いほど尿蛋白が高値の傾向を認め、低腎機能の症例でも同様の所見がみられた。また平均観察期間 1.6 年で、5 例に腎複合イベントを認め、これらの症例では、AIM 沈着率高値、IgM 沈着率高値、AIM/IgM 共陽性率高値、eGFR 低値、尿蛋白高値であった。また eGFR の年間低下率は AIM 沈着率と負の相関を示した。単変量分析では AIM 沈着率および AIM/IgM 共陽性率は腎複合イベントの危険因子であった。血清クレアチニンおよび尿蛋白で調整した多変量解析においても、AIM 沈着率は複合腎イベントの独立した危険因子となった。結論：腎疾患症例における腎糸球体での AIM 発現は蛋白尿や腎機能低下と関連し、IgM との共発現によりその作用が増強される可能性が示された。本研究は、腎糸球体疾患の病態形成における AIM の関与と IgM との関連性を明らかにした先駆的な研究内容であり、新規診断法の確立や新規薬剤の開発への臨床応用が期待され、本学医学博士の学位授与に相当する秀作と高く評価した。