OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Enhanced glomerular expression of caldesmon in IgA nephropathy and its suppression by glucocorticoid-heparin therapy
Author(s)	安東, 豊
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41618
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

氏名	安東（あんどう） 豊（ゆたか）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 14461 号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生理系専攻
学位論文名	Enhanced glomerular expression of caldesmon in IgA nephropathy and its suppression by glucocorticoid-heparin therapy （IgA腎症におけるカルデスモンの糸球体内発現増強とステロイド・ヘパリン治療による抑制）
論文審査委員	（主査） 教授 安東 明夫 （副査） 教授 堀 正二　教授 祖父江憲治

論文内容の要旨

【目的】

糸球体腎炎の病変形成過程におけるカルデスモンの関与の有無に着目し，メサンギウム細胞においてカルデスモンの発現が形質変換の指標となりうるのかを明らかにするため，糸球体病変の重症度とカルデスモンの糸球体内発現の程度との関連性について，IgA腎症を対象として検討した。またIgA腎症に対するステロイド治療の有効性については議論の分かれるところであり，短期間の治療における組織学的な変化を検討した報告はない。そこで今回4週間の治療前後で，糸球体病変の変化を検討することにより，治療の有効性を検討した。さらに治療前後でカルデスモンの発現変化を検討し，治療によりメサンギウム細胞の形質変換が抑制されることが治療有効性と関連性があるかどうかも検討した。

【方法】

1．症例と組織

1995年4月から1996年10月の期間中，当院において腎生検を施行し，IgA腎症と診断できた32例を対象とした。なお正常コントロールとして5例の腎細胞癌患者の腎組織の正常部分を用いた。組織標本として，対象症例の腎生検組織の中性ホルマリン固定後パラフィン切片を作成し，ABC法にて免疫組織化学染色を施行した。

2．検討項目および評価法

1）腎生検組織標本を用い免疫組織化学染色にて以下の項目を検討

a）カルデスモン

b）α-smooth muscle actin（α-SMA）

カルデスモンとα-SMA発現の程度はコンピューターによる画像解析にてcaldesmon score，α-SMA scoreを算出し，定量的に評価した。

2）腎生検の光顕標本の組織変化

腎生検の光顕標本としてPAS染色標本を作成し，コンピューターによる画像解析にて，増殖性病変の指標としてcell score，基質増加の指標としてmatrix scoreを算出した。

3）臨床検査

一日尿蛋白量，血清クレアチニン値，クレアチニンクリアランス，血圧，血清IgA値

4）治療反応性を見るため，ステロイド，ヘパリン治療前後（13例）で上記1）－3）の項目を検討した。治療プロトコールはプレドニン40mg，4週間投与，ヘパリンはAPTTを治療前の2倍を目標にし，10000－25000単位／日程度を約4週間投与した。この治療後再生検を行い，治療前と比較検討した。

【成績】

1．カルデスモン発現の程度

IgA腎症32症例におけるカルデスモンの発現の程度は，正常コントロールに比し，有意に高値であったが，IgA腎症においてカルデスモンの発現の強度は多様であった。

2．カルデスモン発現と光顕標本の組織変化

カルデスモンの発現は組織病変（増殖病変および基質増加病変）と有意な正の相関を認め，IgA腎症の重症度に応じてカルデスモンの発現が増強していた。糸球体内細胞数とより強い相関を認め，増殖病変との強い関連性が示唆された。

3．カルデスモン発現と臨床データ

臨床データではカルデスモン強陽性群（caldesmon score≧35）で，弱陽性群（caldesmon score＜35）に比し有意に尿蛋白高値であった。その他では差を認めなかった。

4．カルデスモン発現とα-SMA発現との比較

α-SMAは糸球体病変において発現が増強し，糸球体病変およびメサンギウム細胞形質変換の指標になると考えられているため，カルデスモンの発現とα-SMAの発現とを比較検討した。カルデスモンの発現とα-SMAの発現とは，有意な正の相関を認めた。

5．ステロイド，ヘパリン治療前後

治療によりカルデスモンおよびα-SMAの発現，糸球体内細胞数，matrix score，尿蛋白が有意に低下した。したがって治療により組織病変が改善し，かつメサンギウム細胞の形質が正常化する傾向があると考えられた。その他，血清クレアチニン値，クレアチニンクリアランス，血圧，血清IgA値では治療前後で差を認めなかった。

【総括】

カルデスモンはIgA腎症において増殖性糸球体病変の重症度に応じて発現が増強しており，糸球体病変の形質変換の新たなマーカーとなると考えられた。また4週間の比較的短期間のステロイド・ヘパリン治療によりIgA腎症の組織病変が修復されると考えられた。さらに治療によりメサンギウム細胞の形質が正常化する傾向があり，組織病変の改善とメサンギウム細胞形質の修復との関連性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

糸球体腎炎の進展においてメサンギウム細胞の増殖や基質産生亢進が重要な役割を果たす。すなわちメサンギウム細胞が何らかの障害により形質変換を起こすと，サイトカインや成長因子等の分泌亢進をきたし，細胞増殖および基質産生の亢進をひきおこすと考えられている。したがって，メサンギウム細胞における形質変換機序の分子レベルでの解析は，腎炎の進展機序解明および理論的基盤に立脚した糸球体腎炎の治療法を開発するうえでも重要となる。メサンギウム細胞の形質を的確に把握するためのアプローチとしてin vivo，特にヒト腎炎において分子マーカーを検索することが必要と考えられる。一方，血管平滑筋細胞においてはカルデスモンの発現調節が形質転換に関与していることが報告されている。

本研究ではメサンギウム細胞におけるカルデスモンの発現が進行性糸球体病変の指標となりうるかIgA腎症患者の腎生検標本を用いて検討している。メサンギウム細胞病変の軽度なものではカルデスモンは発現されないが，光顕標本における活動性病変に比例して両者とも出現した。また治療により活動性病変の軽快した症例では発現は低下し

た。しかし硬化性病変が進行した糸球体では発現は低下していた。

カルデスモンは糸球体病変の進行に伴い出現し，進行性糸球体病変の指標になると考えられた。さらに腎炎の進展機序解明にも資すること大と期待され，学位に値するものと考える。