

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	宮田 仁美
論文題目	Low density lipoprotein apheresis ameliorates IFN- γ production in patients with nephrotic syndrome (LDL アフェレーシスはネフローゼ患者のインターフェロンガンマの産生を変える)		
論文内容の要旨)			
ネフローゼ症候群（以下NS）は、著しい蛋白尿による低タンパク血症の結果、二次性高脂血症、浮腫が生じる疾患群である。代表的なものとして微小変化型(MCNS)、膜性腎症(MN)、巣状糸球体硬化症(FGS)、糖尿病性腎症がある。これらの疾患においてMCNSを除き、一次性二次性を問わず末期腎不全に陥る症例が少なくない。なかでもFGSは難治症例が多く進行性の疾患として知られており、移植腎に高率に再発するため血液中の液性因子の存在が示唆されている。本疾患の難治例に対し、従来の治療に加え、合併する高脂血症の有害性を是正することを視野に入れ、LDL アフェレシス (LDL-A) が施行され、これにより脂質改善にとどまらず、NSの病態を改善する作用が認められた。現在我が国では保険収載され難治性NSの有力な補助療法として施行されており、その作用機序として、酸化LDLを含む組織障害性脂質異常是正、薬剤反応性の回復に加え、炎症性サイトカインなどの腎障害要因の吸着、などが挙げられているが、解明は不十分であり、国際的な認知の妨げとなっている。一方、NS患者は免疫グロブリンの低下がみられ、易感染状態に陥るが、細胞性免疫の障害も報告されており、末梢血単核球などから分泌されるサイトカインなどの炎症性メディエーターがNSの病態に重要な役割を果たしていると考えられる。その中で、インターフェロンガンマ (IFN-γ) は生体防御を担う重要な因子であることは周知されており、その産生系の異常と治療による正常化が注目されている。本研究では、NS患者の末梢血においてインターロイキン 12 (IL12) 刺激による IFN-γ産生能を測定し、NS病態の関連性について検討し、LDL-A 治療による本サイトカインの産生系への影響を調べ、その効果発現機序への関わりを検討した。 患者は、1998 年から 2001 年の 3 年間に当院を受診し腎生検を施行した全患者のうち無治療の一次性 NS 患者(NS) 30 人および非NS腎炎患者(nonNS) 31 人を選択し、健常者群(HC) 35 人の 3 群間で末梢血(全血法)における IFN-γ 産生を比較した。全血における IFN-γ 産生は、nonNS 群、 HC 群に比し NS 群で有意に低かった。さらに本産生系への LDL-A の作用を検討するために難治性NSを呈しLDL-A 治療を受けた患者をpersistent NS群(pNS) としのべ合計 14 回の LDL-A 治療前後で採血を行いそれぞれの IFN-γ 産生を測定した。全血において LDL-A 前に低下していた IFN-γ産生が LDL-A 後に有意に上昇した。またこの産生能の変化が血清成分と細胞成分のどちらに起因するかを調べるため、末梢血を血清成分と末梢血単核球(PBMC)分画に分け、PBMC を IL12 刺激下に培養し IFN-γ産生を観察したところ一定の変化が見られなかった。一方HC 群の末梢血から PBMC を分離し pNS 群の血清分画を加え培養したところ LDL-A 後の患者血清を加えた群で有意に IFN-γの産生が高く、この変化が PBMC より血清の変化により影響を受けることが示唆された。 本研究により、ネフローゼ患者の末梢血では IFN-γの産生が抑制されており、生体防御能低下の要因の一つである可能性が示唆され、LDL-A 治療がその産生系の正常化に寄与していることが示された。この系においては、従来示されてきた患者の末梢血中の白血球機能の正常化というよりは、血清中の本産生系阻害因子の除去により生じると考えられ、本研究により、LDL-A 療法の難治性NSに対する多彩な作用機序の新たな一面を示し得た。			

(論文審査の結果の要旨) ネフローゼ症候群は、著しい蛋白尿による低タンパク血症の結果、二次性高脂血症が生じる疾患群である。二次性高脂血症を是正する目的で適用された LDL アフェレーシス (LDL-A)は脂質改善にとどまらず、病態改善効果も有することが報告されている。一方、タンパク漏出による免疫グロブリンの低下による液性免疫機能の低下に加え細胞性免疫の障害も報告されており生体防御能低下が示唆される。 本研究において、生体防御に重要なインターフェロン γ (IFN- γ) 産生能をネフローゼ症候群患者の末梢血（全血）において測定し、低下していることが見いだされた。さらに、その IFN- γ 産生能低下は LDL-A 治療により改善し、その改善効果は末梢血単核球機能の変化よりむしろ血清中の因子の変化によるところを明らかにした。LDL-A は脂質のみならず、IFN- γ 産生能を抑制する因子を取り除きネフローゼの病態を改善させる可能性を示した。 以上の研究は、ネフローゼ患者における生体防御能低下の一因を示し、LDL-A 治療が脂質改善にとどまらず、その機能回復に関与していることを明らかにしたもので、さらなる難治性ネフローゼ症候群の病態解明、また LDL-A 治療の作用機序解明に寄与するところが大きい。 したがって、本研究は博士（医学）の学位論文として価値のあるものと認められる。 なお、本学位申請者は平成 24 年 1月 16日実施の、論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			