

学位授与番号：乙 3 1 7 6 号

氏 名：中田 泰之

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 2 月 22 日

学位論文名：

The prognostic value of caveolin-1 in peritubular capillaries in patients with kidney transplantation

学位論文名（翻訳）：

（腎移植患者の傍尿細管毛細血管におけるカベオリン 1 発現の予後との関連性）

学位審査委員長：教授 池上雅博

学位審査委員：教授 南沢享 教授 大野岩男

論 文 要 旨

論文提出者名	中田 泰之	指導教授名	横尾 隆
--------	-------	-------	------

主論文題名

The prognostic value of caveolin-1 in peritubular capillaries in patients with kidney transplantation

(腎移植患者の傍尿細管毛細血管におけるカベオリン1発現の予後との関連性)

Nakada Yasuyuki, Yamamoto Izumi, Horita Shigeru, Kobayashi Akimitsu, Mafune Aki, Katsumata Haruki, Yamakawa Takafumi, Katsuma Ai, Kawabe Mayuko, Tanno Yudo, Ohkido Ichiro, Tsuboi Nobuo, Yamamoto Hiroyasu, Okumi Masayoshi, Ishida Hideki, Yokoo Takashi, Tanabe Kazunari; Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation (JACK).

Clinical Transplantation 2016 August 20. doi: 10.1111/ctr.12833.

腎移植療法は透析療法の離脱や生命予後の向上などから、積極的に検討すべき腎代替療法であり、本邦では年間約 1600 例に及ぶ。免疫抑制剤の向上により、移植腎予後は大幅に改善したものの、慢性抗体関連型拒絶反応による移植腎喪失は依然多く、喫緊の課題であり、正確でかつ迅速な診断が求められる。そのような背景の中で、傍尿細管毛細血管における C4d 免疫反応性の感度が低いことが、慢性抗体関連型拒絶反応の診断において問題視され、C4d 陰性慢性抗体関連型拒絶反応が 2013 年 Banff 分類において定義づけられ、内皮細胞関連転写因子(ENDATs)発現が診断基準に加わった。我々は過去に、ENDATs の一つであり、カベオラの主要構造物であるカベオリン 1 (Caveolin-1: CAV-1) が、慢性抗体関連型拒絶反応の傍尿細管毛細血管に高発現することを明らかにした。本研究では、腎移植患者において、傍尿細管毛細血管でのカベオリン 1 免疫反応性の移植腎予後への影響について、東京女子医科大学泌尿器科で腎移植を受けた 98 人のレシピエントを患者対象とし評価した。傍尿細管毛細血管のカベオリン 1 免疫反応性の予後予測因子としての評価は、移植腎生検切片の傍尿細管毛細血管における、カベオリン 1 と PAL-E (Pathologische Anatomie Leiden endothelium: 傍尿細管毛細血管マーカー)の二重免疫染色で行った。患者はカベオリン 1 /PAL-E<50%とカベオリン 1 /PAL-E×50%の 2 群に分けた。結果、カベオリン 1 /PAL-E×50%群はカベオリン 1 /PAL-E<50%群より移植腎予後が不良であった (log-rank; $p < 0.001$)。一方 C4d 免疫反応性は、既報と同様に移植腎喪失と有意な関連を示さなかった (log-rank; $p = 0.345$)。多変量 Cox 回帰分析において、傍尿細管毛細血管のカベオリン 1 免疫反応性は移植腎予後と独立して関連していた (Hazard ratio: 11.1; $p = 0.0324$)。以上から、傍尿細管毛細血管のカベオリン 1 免疫反応性は移植腎予後の優れた独立した危険因子でかつ、有用な予後マーカーの可能性が示唆された。

学位審査の結果の要旨

中田泰之（ナカタ ヤスユキ）氏の博士論文は主論文1編からなる。主論文のテーマは、The prognostic values of caveolin-1 immunoreactivity in peritubular capillaries in patients with kidney transplantation（和文表題：腎移植患者における傍尿細管毛細血管カベオリン1発現と移植腎予後との関連性）であり、2016年に、Clinical TRANSPLANTATION誌に掲載され、2015年のimpact factorは、1.844点である。指導教官は、横尾隆教授である。

中田氏の博士論文審査は、平成29年1月23日に、審査委員長：病理学講座教授 池上雅博、審査委員：細胞生理学講座教授 南沢享、内学講座（総合診療内科）教授 大野岩男の担当のもと、公開口頭試問の形式で行った。

審査では、中田氏の論文内容プレゼンテーションの後、口頭試問が行われ、試問の内容は以下に示す24項目でおこなわれた。

（南沢）

- ・カベオリン1が傍尿細管毛細血管（PTC）で発現し、その病態的意義は不明であるということであるが、実際にカベオラの形成は多くなっているのか。電顕等で確認しているのか。
- ・カベオリン1とeNOSが関連しているとのことであるが、実際eNOSの発現を見ているのか。
- ・カベオリン2、カベオリン3の発現に関しては検索しているのか。
- ・本実験の結果とは無関係であるが、生検しなくても尿や血液等から拒絶反応のマーカーは考えられていないのか。
- ・「アルバータ大学のB. Sisらは、内皮細胞の遺伝子発現の程度が、移植腎拒絶反応により変化するという仮説をたてた。」とのことであるが、この内皮細胞はどこの内皮細胞か。
- ・免疫染色で物質のある・なしを確定することは難しい。陰性コントロール、陽性コントロールをとっているのか。

（大野）

- ・検索対象としてABO不適合移植を除外したのはなぜか。
- ・TG（transplant glomerulopathy）とPTC障害との関連性はあるのか。これら2者は平行して動くのか。
- ・「C4dの発現は、免疫抑制剤により速やかに消失しうることが報告されている。」とあるが、この点でカベオリンへの影響はどうか。
- ・サイトメガロウィルスなどのウィルス感染症とカベオリン1の発現との関係はどうか。

- ・治療薬によっては、カベオリン1の発現に影響を与えるものはないのか。

(池上)

- ・Table1:Post-transplant time to biopsy の意味は。「移植後生検までの期間」でよいのか。移植後平均8年間も生検しないのか。
- ・Table1:Follow-up period after biopsy の意味は。Post-transplant time to biopsy からの経過観察期間のことか。
- ・Table1:Induction biopsies の意味は。移植前の腎疾患を見るための生検か。
- ・エピソード生検の意味は。
- ・Table1 で、Cd4 陽性例の24例は、全てカベオリン1陽性なのか。また、過去にC4dが、慢性拒絶反応を知るための重要なマーカーであり、現在は感度が悪く用いられていないとのことであるが、過去の一時期には何故良いマーカーと考えられていたのか。また、認識する感度が低いのみで、実際にはC4dが関連する拒絶反応も存在する可能性があるのか。
- ・「抗体関連型拒絶反応で、抗体が既存あるいは新規に発現することにより、」とあるが、抗体が既存していることがあるのか。
- ・「移植腎消失は抗体関連型拒絶反応と密接に関連している。」とあるが、Tリンパ球関連型拒絶反応では、腎消失は少ないのか。
- ・抗体関連型拒絶反応でカベオリン1が傍尿細管毛細血管の内皮細胞に発現する機序について、わかっている範囲で教えてほしい。
- ・カベオリン1は、拒絶のときPTCだけに発現するのか。ほかの内皮細胞では発現がないのか。
- ・今回のカベオリン1の発現は凍結切片を使用しているが、パラフィン切片でも評価は可能なのか。
- ・Table 4で、カベオリン1は尿細管近傍の血管に出現するのであるから、尿細管炎とか、尿細管萎縮、あるいは毛細血管の因子と関係し、それらが移植腎喪失と関係しているのかと考えたが、実際にはカベオリン1に次いで、ci:間質線維化とcg:糸球体基底膜のdouble contourが関係しているという結果であった。
直接的にはどうして、カベオリン1発現が腎喪失と関係していると思うか。
- ・現状ではカベオリン1の生理作用は、いいか悪いかわからないということだが、先生はどちらだと考えているのか。またその根拠は何か。
- ・カベオリン1の拒絶反応での意義について解明していくにあたり、今後のビジョンはあるのか。

以上の質問に対して、中田氏は文献引用、自らの実験結果あるいは推論を加え適切に解

答した。

本研究は、腎の抗体関連型拒絶反応絶反応の危険因子として、新しいマーカーを提唱したものであり、南沢教授、大野教授と慎重に討議した結果、博士論文として価値あるものと判定した。