

論文内容の要旨

The severity of glomerular endothelial cell injury is associated with infiltrating macrophage heterogeneity in endocapillary proliferative glomerulonephritis

管内増殖性腎炎の活動性には糸球体毛細血管傷害の程度と
浸潤マクロファージの質的な相異が関与する

日本医科大学大学院医学研究科腎臓内科学分野

大学院生 新井桃子

Scientific Reports 第 11 卷 第 1 号 (2021)掲載

<背景>

管内増殖性病変は、さまざまな糸球体腎炎で形成されるが、類似した組織所見であるにも関わらず疾患活動性や予後は異なる。溶連菌感染後急性糸球体腎炎（PSAGN）の管内増殖性病変は一過性で予後良好であることが知られているが、ループス腎炎（LN）や紫斑病性腎炎（HSPN）では活動性病変として認識され、腎障害の進展に関与することが多く、疾患の重症度と相関する。このように同じ病変であっても疾患によって異なる転機をたどる背景となる病態生理に関して詳細は明らかになっていない。

<目的>

組織学的に一見同一の表現型を呈する管内増殖性病変に質的な違いが存在し、疾患活動性と予後に影響するという仮説のもとに糸球体毛細血管の内側を張り巡らせる血管内皮細胞と毛細血管内に浸潤している炎症細胞に着目し各疾患での違いを検討することを目的とした。

<方法>

日本医科大学付属病院で1998～2014年に行った腎生検症例のうち、管内増殖性病変を有する42例（PSAGN (n=12)、HSPN (n=12)、LN (n=18)）を選出し臨床病理学的検討を行った。コントロールとして光顕所見でほぼ正常の糸球体構造を呈するMGA (minor glomerular abnormalities) (n=8)を選出した。

（1）糸球体内皮細胞の同定と管内増殖性病変における糸球体毛細血管網の定量評価

内皮細胞の同定のため、CD34免疫染色を行った。また、電顕により糸球体内皮細胞を中心とした超微形態変化を観察した。画像解析ソフトを用いて糸球体の係蹄・毛細血管の管腔・細胞の核を同定し、それぞれの数・面積を定量化し、①係蹄内の細胞密度、②糸球体毛細血管の管腔数、③糸球体毛細血管の管腔面積を算出した。

（2）浸潤炎症細胞の質的評価

浸潤する炎症細胞（好中球、マクロファージ、T/Bリンパ球）を同定するマーカー（esterase, MPO, CD68, CD163, CD206, CD3, CD20）の免疫染色により糸球体内浸潤細胞を同定しその特徴を検討した。

<結果>

（1）糸球体内皮細胞の同定と管内増殖性病変における糸球体毛細血管網の定量評価

PSAGNでは、CD34陽性毛細血管腔は糸球体の末梢で保たれていた。一方HSPNやLNでは、浸潤細胞が血管内皮下腔へ遊走し、CD34陽性毛細血管腔の狭小化、糸球体基底膜からの解離を認め、一部でCD34陽性細胞の消失とともに核融解やfibrinの析出を伴う壊死性病変の形成、管外性病変への進展を認めた。

画像解析による定量評価では、係蹄内の細胞密度（増殖性病変の程度）は3群間で有意差はみられなかったが、管腔数はPSAGN群で有意に多く、管腔面積はLN・HSPN群で有意に減少していた。PSAGN症例において、CD34+Ki67（細胞増殖マーカー）染色で共陽性の細胞が観察され、内皮細胞が増殖していることを確認した。

(2) 浸潤炎症細胞の質的評価

各群ともに T リンパ球、B リンパ球はごくわずかしか観察されず、マクロファージと好中球の浸潤が主体であった。マクロファージの分画について詳しく検討を行ったところ、CD68 (汎マクロファージマーカー)陽性細胞は 3 群で同程度に増加していたが、M2 マクロファージマーカーの CD163 (主に M2c マクロファージに発現) 陽性細胞は PSAGN 群で有意に多く観察された。また、M2a マクロファージマーカーの CD206 陽性細胞は LN 群で多い傾向を認めた。

<考察>

糸球体内皮細胞障害は種々の糸球体疾患の進展に関与しており、高度の内皮細胞障害は管外性病変に進展することが報告されている。比較的予後良好とされる PSAGN 群では他の 2 群に比べて毛細血管管腔が保持されており、血管内皮細胞障害が軽度であった。また管腔数が増加しており、一部で血管内皮細胞は増殖しており血管新生の存在が示唆された。一方、HSPN や LN では、PSAGN に比べ糸球体内皮細胞障害がより高度であった。

糸球体腎炎では、マクロファージなどの炎症細胞浸潤が病態に関与することが報告されている。マクロファージは M1 と M2 の 2 つのサブクラスがあり、その均衡や機能の異常が病態に関与するとされ、将来的にマクロファージを標的とした治療への応用も期待されている。本研究では、CD68 陽性細胞が 3 群において同程度に糸球体内に浸潤していたが、組織修復に寄与するとされている M2c マクロファージの割合は PSAGN 群で有意に多かった。このことは、内皮細胞障害が軽度で予後良好の一つの要因と考えられ、糸球体毛細血管に浸潤するマクロファージの質的な相違が血管内皮細胞障害の重症度に関与している可能性が示唆された。

<結語>

本研究では、様々な糸球体腎炎で形成される管内増殖性病変において、疾患の活動性と内皮細胞障害の程度が大きく関与し、浸潤する炎症細胞の質的な相違が存在することを明らかにした。