

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

高上紀之より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第776号

学位申請者 : こうの　　うえ　　のり　　ゆき
高　　上　　紀　　之

学位論文 : Significance of multinucleated polyploidization of tubular epithelial cells in kidney allografts

(移植腎における尿細管上皮細胞多核化の意義)

著　　者 : Noriyuki Kounoue, Hideyo Oguchi, Naobumi Tochigi, Tetuo Mikami, Yutaka Yamaguchi, Kazuho Honda, Takashi Yonekura, Masaki Muramatsu, Yoshihiro Itabashi, Ken Sakai

公　表　誌 : Nephron 147(suppl. 1): 28-34, 2023
DOI: 10.1159/000530339

論文内容の要旨 :

背景・目的 : 尿細管上皮細胞の多核化 (multinucleated polyploidization of tubular epithelial cells; MNP)が移植腎組織において観察されることが経験的に知られているものの、その臨床病理学的な意義は明らかではない。尿細管上皮は再生能が高いことが知られているが近年、尿細管上皮の一部のみが分化・増殖能をもっておりそのほかの細胞は代わりに倍数化を生じると報告されている。本研究はMNPが移植腎における尿細管障害の結果として生じるのではないかという仮説のもと、移植後1年目生検を対象としてMNPと尿細管障害の関連について検討することを目的とした。

対象・方法 : 2016年1月から2017年12月に東邦大学医療センター大森病院で腎移植が施行され、移植後1年目生検が施行されている症例を対象とした。20歳未満は除外した。MNPは近位尿細管上皮において3核以上の多核化がみられるものと定義し、その箇所を検体ごとに観察した。MNPの箇所を中央値で2群に分けてその臨床因子・組織因子を比較した。組織因子の評価にはバンフ分類を用いた。またcell cycleとMNPとの関連を検討するためにKi67染色により近位尿細管上皮陽性細胞数を観察し検討した。

結果 : 58症例が対象となり、54例にMNPが観察された。MNPの中央値は3箇所であり集団A (MNP > 3箇所)と集団B (MNP ≤ 3箇所)に分けて検討した。臨床因子では2群間に有意な差はみられなかった。組織因子では移植後1年未満のtスコアの最大値

が集団 A において集団 B と比較して有意に高値であったが 1 年目生検時の t スコアは有意な差がみられなかった。そのほかの組織因子に有意差はみられなかった。尿細管障害の原因となり得る急性尿細管壊死グレード、サイトメガロウイルス血症の既往、および有意差のみられた因子である 1 年未満の t スコア最大値を因子として多変量解析を施行したところ 1 年未満の t スコア最大値のみが有意に MNP と関連していた。また Ki67 の検討において MNP の箇所と Ki67 陽性細胞数は有意な正の相関関係を示した。上記集団では T 細胞性拒絶反応 (T-cell mediated rejection: TCMR) が先行した症例は 1 例のみであったことから、先行する TCMR が MNP と関連するか検討するため別のコホートで検討した。TCMR 先行群と非免疫学的な尿細管障害を示す髓放線障害 (Medullary ray injury: MRI) 先行群において MNP の箇所を比較した。TCMR 先行群では MRI 先行群と比較して有意に MNP の箇所が多く、慢性組織障害を示す ct スコア・ci スコアは ct スコアがむしろ MRI 先行群で有意に高く ci スコアは両群で有意差がみられなかった。また ROC 曲線分析において TCMR 先行を予測する MNP のカットオフ値は 8.5 であった。

考察：本研究では 1 年未満の t スコア最大値が有意に MNP と関連しており、先行する尿細管炎が MNP と関連していることが考えられた。免疫学的尿細管障害である TCMR 先行群と非免疫学的尿細管障害である MRI 先行群を比較した検討において TCMR 先行群で有意に MNP の箇所が多く、MNP はより TCMR の先行と関連していることが示唆された。Ki67 の検討から、MNP は cell cycle の亢進を反映していることが考えられた。過去の研究において尿細管上皮細胞は細胞分裂・再生能を有するものと通常の細胞分裂ではなく倍数化を生じることのある endoreplication を生じるものがあると報告されている。また尿細管障害では endoreplication を生じることとも報告されている。以上のことから MNP は尿細管障害により生じた endoreplication の倍数化をみていることが考えられた。1 年目の慢性組織障害スコアに差がみられなかったことから、MNP は尿細管障害の修復過程をみている可能性がある。本研究にはいくつかの限界があり MNP に影響する可能性のある他の因子が完全に除外できていないこと、1 年目生検が施行されている集団に限定した研究であること、MNP が移植腎に固有の現象かどうか検討できていないことが挙げられる。

結論：MNP は過去の尿細管炎を示す 1 年未満の t スコア最大値と有意に関連していた。また TCMR 先行群は MRI 先行群と比較して有意に多くの MNP がみられた。MNP は尿細管上皮における Ki67 発現と関連しており、尿細管障害修復過程の endoreplication によって生じている可能性がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 776 号	氏名	高 上 紀 之
学位審査担当者	主 査	高 橋 啓
	副 査	大 橋 靖
	副 査	中 島 耕 一
	副 査	本 間 尚 子
	副 査	島 田 英 昭

学位論文の審査結果の要旨 :

尿細管上皮細胞の多核化 (multinucleated polyploidization of tubular epithelial cells; MNP)は移植腎組織で観察されるが、その臨床病理学的意義は不明である。本研究は、移植後 1 年目生検を対象として MNP と尿細管障害の関連について検討することを目的として遂行された。

2016 年 1 月から 2017 年 12 月までに東邦大学医療センター大森病院で腎移植が施行され、移植後 1 年目生検が実施された 58 症例を研究対象とした。近位尿細管上皮に 3 核以上の多核化がみられるものを MNP と定義し、検体ごとに MNP の出現数を計測した。MNP 数を中央値で 2 群に分け、臨床因子、組織因子 (Banff 分類) を比較した。次に、Ki67 染色にて近位尿細管上皮陽性細胞数を計測し細胞周期と MNP との関連を検討した。

MNP は 58 例中 54 例で観察され、MNP 数の中央値は 3 であった。集団 A (MNP > 3) と集団 B (MNP ≤ 3) とで臨床因子に有意差はなく、組織因子でも移植後 1 年目生検時の t スコアに有意差はなかったが、集団 A における移植後 1 年未満の t スコアの最大値は集団 B のそれよりも有意に高値を示した。尿細管障害の原因となり得る急性尿細管壊死グレード、サイトメガロウイルス血症の既往、1 年未満の t スコア最大値を因子とした多変量解析では 1 年未満の t スコア最大値のみが有意に MNP と関連していた。MNP 数と Ki67 陽性細胞数は有意な正の相関関係を示した。次に、先行する T 細胞介在性拒絶反応 (T-cell mediated rejection: TCMR) が MNP と関連するかを検討するため、別のコホートを用いて TCMR 先行群と非免疫学的尿細管障害を示す髄放線障害 (Medullary ray injury: MRI) 先行群とで MNP を比較したところ、MNP 数は TCMR 先行群で有意に高かった。ROC 曲線分析において TCMR 先行を予測する MNP のカットオフ値は 8.5 であった。以上より、MNP は 1 年未満の t スコア最大値、すなわち 1 年目生検以前に実施された腎生検組織の尿細管炎と関連し、さらに MNP は先行する TCMR と関連していることが示された。また、Ki67 の検討から MNP は細胞周期の亢進状態を反映していると考えられた。

2024 年 10 月 23 日に開催された学位審査会では、研究内容のプレゼンテーション後、質疑応答がなされた。MNP は正常腎組織や他の腎疾患でも観察される現象なのか、TCMR で MRI よりも MNP 数が多かった理由はなにか、本研究結果は今後どのように臨床に応用できるかなどの質問があり、申請者はこれまでに報告されている知見や自らの研究成果、考察を交えながら、丁寧かつ明快に回答した。この後、審査委員による審議にて、移植腎組織の近位尿細管上皮細胞に観察される MNP は尿細管障害に対する修復過程として出現し、この尿細管障害は非免疫学的機序である MRI ではなく TCMR を介して生じている可能性を示した意義ある論文であり、学位授与に値すると判断した。