

論文内容要旨

論文題目

腎移植レシピエントにおいて尿中 dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)は移植腎の尿細管炎を反映するマーカーとなりうる

責任講座： 腎泌尿器外科学 講座

氏 名： 山岸 敦史

【内容要旨】(1,200 字以内)

背景

腎移植において拒絶反応は移植腎廃絶の原因として最も多くの割合を占めている。拒絶反応を含めた移植腎障害の診断・鑑別には移植腎生検が必要であるが、侵襲的検査であることから、より低侵襲なバイオマーカーが望まれている。今回我々は DPP-4 に着目し、腎移植レシピエントにおける血中ならびに尿中 DPP-4 と、移植腎組織中の DPP-4 発現を調査し、移植腎生検の病理学的所見やその他の臨床的データとの関連性を検討するとともに、移植腎における DPP-4 の動態について考察した。

方法

腎移植レシピエント 28 例とそれらにおける移植腎生検 49 検体を対象とした。生検時に血清と尿を採取し、それぞれの DPP-4 濃度および DPP-4 活性を測定した。生検組織を DPP-4 特異抗体で免疫染色し、尿細管細胞における DPP-4 発現を評価した。それらと各種臨床所見との関連性について検討した。

結果

DPP-4 濃度と DPP-4 活性の間には、血清、尿中ともに中等度から強い相関を認めた（順に $r=0.611$, $r=0.794$ ）。DPP-4 阻害薬の内服により血清・尿中 DPP-4 活性は抑制されたが（順に $p=0.073$, $p=0.049$ ）、DPP-4 濃度では血清、尿中ともに差を認めなかった。尿中 DPP-4 濃度は急性 T 細胞性拒絶（ATCMR）で増加し（ $p=0.030$ ）、尿蛋白/クレアチニン比と有意に相関した（ $r=0.450$ ）。一方、eGFR とは有意に逆相関し（ $r=-0.604$ ）、Banff t, i スコアが高値になるほど増加した（ともに $p<0.001$ ）。尿中 DPP-4 濃度の Banff t3 または i3 に対する ROC 曲線下面積は 0.811（95%信頼区間 0.687-0.934）であった。血清 DPP-4 濃度はいずれの因子とも有意な関連を認めなかった。腎尿細管細胞中の DPP-4 発現は ATCMR で低下し（ $p<0.001$ ）、Banff t, i, ct, ci, ah, ti スコアのが上昇すると低下する傾向を認めたが（順に $p=0.043$, $p=0.009$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.017$, $p<0.001$ ）、間質線維化/尿細管萎縮の診断とは関連を認めなかった（ $p=0.321$ ）。

結論

尿中 DPP-4 は ATCMR で増加し、尿細管炎を反映するマーカーとして有用であった。腎尿細管細胞中の DPP-4 発現は ATCMR とそれによる線維化で低下を認めた。ATCMR により尿細管細胞から尿中への DPP-4 放出と、結果としての尿細管細胞中発現の低下が示唆された。

令和 2 年 1 月 16 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 山岸 敦史

論文題目： 腎移植レシピエントにおいて尿中 dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)は移植腎の尿細管炎を反映するマーカーとなりうる

審査委員：主審査委員

園田 恒夫



副審査委員

渡辺 昌文



副審査委員

今田 恒夫



審査終了日：令和 2 年 1 月 16 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

申請者は腎移植において拒絶反応の診断・鑑別とされている移植腎生検は侵襲的検査であることから、より低侵襲で感度の高いバイオマーカーを探索することを目的に DPP-4 に着目し以下の研究を行った。

- ① 腎移植レシピエント 28 例と、移植腎生検 49 検体を用い、血清・尿中の DPP-4 濃度・活性を検討し、尿中 DPP-4 濃度が移植腎における尿細管炎の評価に有用であることを明らかにした。
- ② 生検組織の DPP 特異抗体を用いた免疫染色をおこない尿細管細胞での DPP-4 発現が、尿細管炎により低下することを明らかにした。
- ③ 以上の結果により移植腎における尿細管炎が生ずると、尿細管細胞から尿中への DPP-4 放出し、結果的として尿細管細胞における DPP-4 発現の低下が生ずると考えられた。

学位論文に値する研究内容と考えるが、以下の点につき修正する必要がある。

- ① 研究目的として、拒絶反応と非拒絶反応の鑑別は症例数の関係で今回の研究では明らかにならなかった。したがって今後の展望として記載すべきと考える。
- ② 尿中 DPP-4 発現の時間的経過は今回の研究では明らかになっていない。現時点の limitation でもあり、今後の展望として記載すべきと考える。

以上

(1, 200字以内)