

論文内容要旨

論文題目:

IgA 腎症患者の扁桃組織における TSLP の過剰発現と IgA class switching の制御機構の解析

責任講座： 病理診断学 講座

氏 名： 孟 宏学

内容要旨： (1,200 字以内)

【研究背景と目的】 IgA 腎症は、血中 IgA 値が上昇して腎糸球体メサンギウム領域に IgA 免疫複合体が沈着する疾患である。扁桃で産生される IgA が本症の発生・進展に関与するとされているが、その機序は不明である。扁桃胚中心の B リンパ球は IgA クラススイッチを起こして、形質細胞に分化して IgA を産生する。本研究では、IgA 腎症扁桃における IgA の産生異常と IgA クラススイッチの制御機構を解析することを目的とした。

【材料および方法】 扁桃胚中心内と濾泡間領域での IgA 陽性細胞数を、さらに胚中心内での IgA クラススイッチ関連因子 (TGF- β 1, B cell-activating factor belonging to the TNF family [BAFF], a proliferation-inducing ligand [APRIL], Thymic stromal lymphopoietin [TSLP], TSLP-receptor [TSLPR], activation-induced cytidine deaminase [AID]) の発現頻度を免疫染色で検討した。これらの促進因子と濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell [FDC]) マーカーとの免疫二重染色なども行った。

【結果】 非 IgA 腎症に比べて IgA 腎症の扁桃胚中心では TGF- β 1, BAFF, APRIL, AID, TSLP, TSLPR 蛋白と mRNA が有意に過剰発現していた。TGF- β 1, BAFF, APRIL, AID, TSLP, TSLPR は FDC マーカーとおよそ一致して発現していた。

【考察】 IgA 腎症の扁桃胚中心の FDC に過剰発現される TSLP は、TGF- β 1, BAFF, AID の作用を介して IgA クラススイッチを促し、IgA の過剰産生を誘導するものと思われた。

平成 26 年 8 月 6 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： 孟 宏学

論文題目 Overexpression of thymic stromal lymphopietin in tonsillar follicular dendritic cells in IgA nephropathy : Correlation with elevated IgA production in tonsils with IgA nephropathy (IGA 腎症患者の扁桃組織における TSLP の過剰発現と IgA class switching の制御機構の解析)

審査委員 : 主審査委員

藤井 聡 

: 副審査委員

今田 恒夫 

: 副審査委員

山川 光徳 

審査終了日：平成 26 年 8 月 5 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

IgA 腎症は、扁桃で IgA が産生され血中 IgA 値が上昇して、腎糸球体メサンギウム領域に IgA 免疫複合体が沈着することで発症するが、その機序には不明な点が多い。扁桃中心の B リンパ球が IgA class switch を起こし、形質細胞に分化して IgA を産生するに当たり、thymic stromal lymphopietin (TSLP), TGF- β 1, B cell activating factor belonging to the TNF family (BAFF), a proliferation-inducing ligand (APRIL), activation-induced cytidine deaminase (AID)などのシグナル分子の関与が、IgA class switch に関連することは過去の研究で指摘されてはいたが、その関与機序の詳細は不明であった。申請者は、IgA 腎症患者から摘出した扁桃組織での上記 class switch 関連因子の発現を、免疫染色法、免疫電顕法、in situ hybridization 法で検討した。また、扁桃胚中心を切り出して、これら関連因子の mRNA の発現を RT-PCR 法で検討した。さらに、患者血液中の IgA 値および TSLP 値を検討した。

IgA 腎症扁桃胚中心では、follicular dendritic cell (FDC)に一致して上記 class switch 関連因子の過剰発現が認められ、患者血液中の IgA 値および TSLP 値が上昇していた。IgA 腎症の扁桃胚中心で FDC に過剰発現される TSLP は、TGF- β 1, BAFF, APRIL, AID の作用を介して IgA class switch を促し、IgA の過剰産生を引き起こすと結論した。

本研究の独創的な点は、IgA 腎症患者の扁桃組織および血清を用い、IgA 腎症発症病理を分子レベルで解明した点にある。本研究結果は学問的意義のみならず臨床的・社会的意義があり、本審査会は当研究が学位（医学）の授与に値するものと判定する。