

## 《女性研究者等研究支援成果報告 概要・要旨》

## ＜課題名＞

エリスロポエチンシグナルを介したループス腎炎進展機序解明とバイオマーカーの開発

## ＜代表者所属・職名・氏名＞

金沢大学附属病院 腎臓内科 医員

中川詩織

## ＜研究成果要旨＞

ループス腎炎 (LN) は全身性エリテマトーデス (SLE) の代表的な合併症の一つで、依然末期腎不全に陥る症例も少なくない。一方、EPO は骨髄赤芽球系に発現して赤血球造血を促進するのみならず、腎などの臓器にも発現して臓器保護作用を有することが知られている。我々は、これまでに EPO とその受容体に着目し、阻害活性を持つ抗 EPO 受容体抗体を世界に先駆けて発見・報告してきた。また、抗 EPO 受容体抗体が LN において高頻度で見られ、疾患活動性や腎予後と関連していることを示した。一方、2018 年に LN の組織分類が改訂され、予後予測がさらに鋭敏になることが期待されている。そこで、抗 EPO 受容体抗体と改訂された ISN/RPS 分類を組み合わせることで、さらに精度の高い予後予測マーカーとなりうるという着想に至った。

まず、LN の改訂組織分類と予後との関連について、当院で腎生検を施行した LN 症例で後ろ向きに検討を行った。全 66 症例、年齢中央値 31 歳、観察期間中央値 11.4 年で、年齢と血清クレアチニン値で調整した多変量解析において、Chronicity index 高値群は複合エンドポイントと関連していた。現在論文投稿中である。また、2018 年改訂組織分類と抗エリスロポエチン受容体抗体の関連の検討も併せて行なった。ISN/RPS 2018 年改訂分類の activity index と chronicity index と抗 EPO 受容体抗体価の関連について、抗 EPO 受容体抗体を測定済みの 27 症例で検証したところ、activity index と弱い相関を認めた。今後は抗 EPO 受容体抗体の測定の症例数を増やし、さらに検討を進める予定である。

抗 EPO 受容体抗体がどのようなメカニズムでループス腎炎に関与しているか明らかでない。今後は基礎実験にてループス腎炎における抗エリスロポエチン受容体抗体の作用機序について確認する。EPO 受容体欠損マウスへ TLR-7(toll like receptor-7)アゴニストである imiquimod を投与すること SLE を発症させ、腎病変・血液・尿所見を control マウスと比較・評価する。腎組織は、浸潤細胞の免疫染色や、各種遺伝子発現解析を含めて包括的な解析を行う。また、腎機能評価として血清クレアチニン、尿素窒素濃度、尿蛋白定量検査などにより腎機能の評価する。さらに、全身の自己免疫・炎症の指標として、血清中の各種自己抗体や免疫グロブリンを定量評価する。さらに、EPO 受容体欠損マウスおよびコントロールマウスより分離・培養した骨髄由来マクロファージを刺激培養する。刺激後 mRNA を抽出し、炎症関連/TLR 関連遺伝子発現を real-time PCR を用いて解析する。

これらの検討により、LN 進展における EPO シグナルの病態に果たす役割を明らかにする。

なお、本研究は外部資金としては、令和 3 年度科研費 (基盤 C) に申請中である。