

審査の結果の要旨

氏名 秋山 佳之

本研究は、原因不明の慢性疾患である間質性膀胱炎（interstitial cystitis: IC）の詳細な臨床病理学的検討を革新的画像解析ソフトウェアを応用して網羅的・定量的に行い、これまで明瞭ではなかった病型間（ハンナ型 IC 及び非ハンナ型）における病理組織所見の差異を見出した。さらに、症状がより重症であり指定難病となっているハンナ型 IC の炎症特性に関する検討を行い、下記の結果を得ている。

1. ハンナ型 IC は尿路上皮剥離が特異的な膀胱全体の炎症性疾患である一方、非ハンナ型 IC は非炎症性疾患であり、両病型には形態学的に対照的とも言える差異があることを明らかにした。これにより、病型分類が病理組織でより正確になることを示した。

膀胱生検検体を用いて、IC 病理組織の網羅的定量解析を行い、ハンナ型 IC では顕著なリンパ球形質細胞浸潤及び尿路上皮の剥離を認める一方で、非ハンナ型 IC では炎症細胞浸潤が殆ど認められず、また尿路上皮も比較的保全されていることを客観的に示した。また、ハンナ型 IC のなかで、ハンナ病変部、非ハンナ病変部の間には、炎症細胞浸潤、尿路上皮剥離に有意差はなく、ハンナ病変部のみならず、非ハンナ病変部にも同様の所見が認められることを明らかにした。さらに、ハンナ型 IC と同程度の炎症所見を呈する非 IC 慢性膀胱炎と比較することにより、膀胱上皮の剥離はハンナ型 IC に特徴的であることも同定した。

2. 肥満細胞浸潤は IC に特異的な所見ではないことを示した。

ハンナ型 IC：炎症性疾患、非ハンナ型 IC：非炎症性疾患という区別を明確にして、それぞれに炎症の程度を一致させたコントロールを設定して浸潤肥満細胞数の比較・検討を組織網羅的に行ったところ、上皮下全体に浸潤する肥満細胞数は、ハンナ型 IC と非 IC 慢性膀胱炎との間、非ハンナ型 IC と正常膀胱との間、の各間で同程度であり、全体として背景の炎症（リンパ球形質細胞数）と強く相関していることが明らかになった。以上により、肥満細胞浸潤は IC に特異的な所見ではなく、IC と非 IC の鑑別診断に対する有用性は低いことを明らかにした。

3. ハンナ型 IC に浸潤する形質細胞には高頻度に軽鎖制限が認められ、クローナル増殖を来していることを同定した。

ハンナ型 IC、非 IC 慢性膀胱炎を対象として、形質細胞軽鎖 (κ/λ 鎖) に対して *in situ hybridization* を用いた軽鎖制限解析を網羅的定量解析手法にて行ったところ、ハンナ型 IC の 30% に軽鎖制限を認める一方で、非 IC 慢性膀胱炎では全症例に軽鎖制限は認められなかった。形質細胞の軽鎖制限は、同細胞のクローナル増殖を示唆する所見である。つまり、ハンナ型 IC の一部では浸潤する形質細胞がクローナル増殖を来していることを突き止めた。

4. ハンナ型 IC に浸潤している形質細胞は CXCR3 受容体を高発現しており、特定の免疫応答がその病因に関与している可能性のあることを示した。

ハンナ型 IC では浸潤している形質細胞数と CXCR3 発現細胞数に数的相関関係を認めた。さらに、CXCR3 と、CD138 (形質細胞) の蛍光 2 重染色では、殆どの単核球が CXCR3 と CD138 を共発現していることを観察した。対象である、非 IC 慢性膀胱炎ではこれらの所見を認めず、ハンナ型 IC では浸潤形質細胞の CXCR3 発現が上昇していることが示された。

5. ハンナ型 IC の炎症の成因には複雑な要因が関与しており、今後幅広い検討が必要となることを示した。

特定の免疫応答がその病態に関与している可能性があることから、ハンナ型 IC 組織における菌叢探索を行ったが、菌叢の存在を確認することはできず、細菌以外の微生物や自己組織など、抗原の探索には幅広い検討が必要である可能性を提示した。また、ハンナ型 IC における炎症性サイトカインの発現傾向を探索したが、特徴的に発現しているサイトカインは同定されず、炎症の誘発・維持には複雑な要因が関与しているものと思われた。

以上、本論文はハンナ型 IC と非ハンナ型 IC との間には病理形態学所見に明確な差異があり、病型分類は病理組織所見でより正確になること、肥満細胞浸潤は IC の炎症特性として特異的ではないこと、ハンナ型 IC の病因には特定の抗原に対する免疫学的反応が関与している可能性のあることを示した。これらの新規事実は、IC のより正確な診断・病型分類や、病因の解明に貢献するものと思われ、学位の授与に値するものと考えられる。