

氏名（本籍）	樋渡 昭
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7432 号
学位授与年月	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	慢性糸球体疾患の診断と腎機能評価を目的とした尿中バイオマーカーの検索

主査	筑波大学教授	博士（医学）	西山 博之
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	上杉 憲子
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	高橋 昭光
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	溝上 裕士

論文の内容の要旨

(目的)

糸球体疾患の確定診断には腎生検が必須であるが、様々な理由で施行困難な例が存在する。近年、尿中微量蛋白が注目され、尿細管障害に関するマーカーがいくつも報告されてきている。しかし、糸球体障害の把握に有用な尿中マーカーは少ない。そこで、腎糸球体疾患における尿中マーカーの樹立にむけて、糸球体内に存在するポドサイトおよびポドサイトに局在するポドカリキシン（PCX）に着目し、その臨床的な意義を明らかにすることを目的とした。まず膜性腎症、腎硬化症、糖尿病性腎症において、尿中 PCX 排泄量、尿中脱落ポドサイト数などが尿中マーカーとなり得るかをまず検討した。次に脱落ポドサイトを除去した尿上清中 PCX 排泄量を測定し、膜性腎症の病勢毎の比較、ネフローゼ症候群を来すその他の糸球体疾患（ステロイド反応性ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症）と比較検討し、その測定意義と臨床的有用性を検討した。

(対象と方法)

蛋白尿排泄量が 1g/gCr 以上の膜性腎症患者 17 例、腎硬化症 11 例、糖尿病性腎症 17 例を対象とした。方法としては、随時尿を採取し、尿中脱落ポドサイト数、尿中 PCX 量とともに尿中脱落ポドサイト中の mtDNA 量、尿中 free mtDNA 量、尿中メガリン量等を測定した。次に腎生検で確定診断した膜性腎症患者 71 例（ネフローゼレベルの蛋白尿群 34 例、非ネフローゼレベルの蛋白尿群 18 例、完全寛解群 19 例）を比較検討した。2. ネフローゼ症候群を呈し治療開始前の膜性腎症 18 例、ステロイド反応性ネフロー

ゼ症候群 8 例、巣状糸球体硬化症 5 例を対象とし比較検討した。方法としては、随時尿からポドサイトを含む沈渣成分を除去し、上清の PCX を定量した。さらに微細構造物を除去する目的で超遠心し、超遠心上清の PCX も定量した。透過型電子顕微鏡検査で糸球体を観察し得た膜性腎症患者について、ポドサイト微絨毛変化の程度をスコア化し、尿上清中 PCX 値との関係を検討した。

(結果)

尿中脱落ポドサイト数は疾患毎に有意差はなかったが、膜性腎症と糖尿病性腎症でポドサイト脱落を多く認める症例があった。尿中 PCX 排泄量は、膜性腎症で平均 $342.5 \mu\text{g/gCr}$ 、腎硬化症 $48.8 \mu\text{g/gCr}$ 、糖尿病性腎症 $80.6 \mu\text{g/gCr}$ と、膜性腎症ではその他の疾患と比較して有意に高値であった。また、膜性腎症においては尿中 PCX 排泄量と尿蛋白量に有意な正相関が認められた。尿中脱落ポドサイト中の mtDNA 量は、膜性腎症が平均 0.98、腎硬化症 1.19、糖尿病性腎症 0.60 と、糖尿病性腎症では膜性腎症と比較して有意に少なかった。尿上清中の free mtDNA 量は、膜性腎症では平均 $6.64 \times 10^9/\text{gCr}$ 、腎硬化症 $2.25 \times 10^9/\text{gCr}$ 、糖尿病性腎症 $2.26 \times 10^9/\text{gCr}$ であり、膜性腎症において他の 2 群より有意に多かった。以上より、尿中 PCX 排泄量は膜性腎症において、腎硬化症や糖尿病性腎症と比較して有意に高く、それは、尿中ポドサイト脱落以外の疾患活動性を表している可能性が示唆された。膜性腎症における尿上清中 PCX 排泄量は、ネフローゼ群において平均 $362.6 \mu\text{g/gCr}$ で、非ネフローゼ群 $113.4 \mu\text{g/gCr}$ や完全寛解群 $88.8 \mu\text{g/gCr}$ 、正常コントロール群 $88.7 \mu\text{g/gCr}$ と比較して有意に高値であった。ネフローゼ症候群を呈する 3 疾患では、膜性腎症で平均 $347.5 \mu\text{g/gCr}$ 、ステロイド反応性ネフローゼ症候群 $56.8 \mu\text{g/gCr}$ 、巣状糸球体硬化症 $88.2 \mu\text{g/gCr}$ と、膜性腎症で有意に尿上清中 PCX 排泄量が高値であった。膜性腎症において、尿上清中 PCX 排泄量とポドサイトの微絨毛変化の程度の間には正の相関関係が認められた。

(結論)

尿上清中 PCX 排泄量は、膜性腎症において尿蛋白量と相関し、他のネフローゼ疾患より有意に高いことから、膜性腎症の疾患活動性マーカーであり、ネフローゼ疾患における膜性腎症の鑑別に有用な診断マーカーであった。さらに、膜性腎症における尿上清中 PCX 排泄の増加は、ポドサイトの微絨毛性変化、微細粒子構造物排泄の増加であり、膜性腎症におけるポドサイト障害のメカニズムを解明する手助けになると考えられた。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、腎糸球体疾患における尿中マーカーの樹立という临床上重要な問題にアプローチした点が高く評価される。尿上清中 PCX 排泄量が膜性腎症の疾患活動性マーカーであり、ネフローゼ疾患における膜性腎症の鑑別に有用な診断マーカーであることを見出した点は今後の本疾患の診断と病態解明につながるものと期待される。

平成 27 年 2 月 3 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。