

論文審査の結果の要旨

Glomerular Endothelial Cell Injury and Focal Segmental Glomerulosclerosis Lesion in Idiopathic Membranous Nephropathy.

巣状分節性糸球体硬化病変を伴う特発性膜性腎症における糸球体内皮細胞障害

日本医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学分野
研究生 森田めぐみ

Plos One. 2015 April 15: 10(4): e0116700

特発性膜性腎症は比較的予後の良好な腎糸球体疾患であるが、糸球体内に巣状分節性硬化（以下 FSGS）病変を伴う症例では腎予後が不良とされる。申請者らは特発性膜性腎症と診断された腎生検検体を用いて、FSGS 病変の形成機序とそれを有する症例の臨床病理学的特徴を検討した。

1994 年から 2012 年の間に特発性膜性腎症と診断された 250 症例のうち、糸球体に FSGS を伴う膜性腎症（以下 FSGS(+)群）の 26 症例と、年齢・性別・膜性腎症の組織学的 stage を揃えた硬化病変を伴わない特発性膜性腎症（以下 FSGS(-)群）の 26 症例を臨床病理学的に検討した。病理学的には、通常の光学顕微鏡による評価および画像解析ソフトを用いての糸球体の面積、細胞外基質と毛細血管腔面積に関する定量化を、更には血管内皮細胞を同定するための CD34 免疫染色、上皮細胞における血管内皮増殖因子(VEGF)の発現も評価した。これに加え電子顕微鏡による詳細な検討も行った。

臨床所見として FSGS(+)群では 20 症例(77%)がネフローゼ症候群を呈し推算糸球体濾過量は FSGS(-)群に比べ有意に低下していたものの、蛋白尿と血圧には有意差を認めなかった。画像解析ソフトを用いた検討によると、FSGS(+)群の糸球体では FSGS(-)群より糸球体サイズが有意に大きく、細胞外基質の有意な増加、糸球体毛細血管数と毛細血管腔面積の有意な減少を認めた。

また FSGS(+)群の硬化病変では、CD34 陽性糸球体毛細血管の消失と細胞外基質の増加が顕著であった。一方 FSGS(+)群における硬化病変を伴わない糸球体および FSGS(-)群の糸球体においては、CD34 陽性内皮細胞の消失はないものの光顕および電子顕微鏡所見上の様々な糸球体内皮細胞障害所見を認めた。更に FSGS(+)群は FSGS(-)群に比較し、電子顕微鏡で測定した糸球体基底膜が有意に厚かった。一方糸球体上皮細胞における VEGF 発現は FSGS(+)群と FSGS(-)群とで有意差を認めなかった。

以上のことから、全ての特発性膜性腎症において糸球体内皮細胞障害が見られ、この内皮細胞障害所見の高度な症例で FSGS が見られることが明らかとなった。更に糸球体基底膜の肥厚した症例では FSGS 病変が顕著であり、この機序として上皮細胞の産生した VEGF が基底膜を介して対側にある内皮細胞に作用しにくいことによる可能性が示された。

学位論文第 2 次審査では結果の解釈、特に病理学的所見と臨床所見の対比や内皮細胞障害発生機序に関する考察を中心に慎重な質疑がなされた。また今後の研究の発展性などについても深く討論がなされたが、いずれも的確な回答が得られた。以上のことから本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。