

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Myeloperoxidase-associated membranous nephropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis

抗好中球細胞質抗体 (ANCA)関連糸球体腎炎における
ミエロペルオキシダーゼ関連膜性腎症

日本医科大学大学院医学研究科 解析人体病理学分野
大学院生 富永 健太

Kidney International Reports, 2024 Apr 23; 9(7):2240-2249. 掲載
DOI: 10.1016/j.ekir.2024.04.041.

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連糸球体腎炎 (ANCA GN) は、血中 ANCA が陽性で、組織学的には免疫複合体の沈着を伴わない、壊死性半月体形成性 GN で発症する。申請者らは ANCA GN に膜性腎症 (MN) が併発した症例を経験し、血中にミエロペルオキシダーゼ ANCA (MPO)-ANCA が陽性で、組織学的に糸球体基底膜 (GBM) に沿って MPO および IgG の沈着がみられ、MPO-ANCA GN と好中球 MPO が MN の発症には関連していると仮説を立てた。本論文において申請者は、MN を伴う MPO-ANCA GN 症例の MN の発症に関わる免疫複合体の抗原蛋白質を明らかにし、MN を伴う MPO-ANCA GN 症例の臨床病理学的特徴を、MPO-ANCA GN もしくは MN 症例と比較検討した。

2011 年 1 月から 2023 年 1 月の期間に行われた 741 症例の腎生検の中から、MN を伴う MPO-ANCA GN 7 症例、免疫複合体や補体の沈着のない MPO-ANCA GN 6 症例、原発性 MN 5 症例を抽出した。腎生検組織からの質量分析解析で、MN を伴う MPO-ANCA GN の全例において腎糸球体内に MPO が検出され、免疫組織化学で糸球体の GBM に沿って沈着 IgG と共局在する MPO の沈着を認め、MN の原因抗原が MPO であることが確認された。MPO-ANCA GN や原発性 MN では、すべての症例で MPO 沈着を認めなかった。MPO 関連 MN 症例の臨床病理学的特徴は、MPO-ANCA GN 症例と比較して、腎生検 12 ヶ月後の尿蛋白量が有意に高く (1.3 [0.5-1.5] vs 0.2 [0.1-0.4] g/gCr; P=0.035)、線維性半月体の割合が高いが (15.4 [12.2-21.4] vs 0.0 [0.0-1.8] %; P = 0.012)、腎生検時の血中 MPO-ANCA 値は有意に低値であった (25.6 [20.6-72.4] vs 154.0 [91.1-307.5] U/ml; P = 0.035)。一方、原発性 MN 症例と比較して、腎生検時の eGFR は有意に低く (13.9 [11.1-38.1] vs 59.9 [46.6-74.5] ml/分/1.73m²; P=0.030)、尿蛋白量は有意に低値であった (3.0 [2.5-5.4] vs 6.8 [6.1-16.7] g/gCr; P=0.048)。これらの結果から、MPO 関連 MN は、MPO が原因抗原の二次性 MN であり、血中 MPO-ANCA 値は低いものの長期にわたる MPO-ANCA GN の罹患期間中に、MPO と MPO-ANCA の複合体が形成され、MPO 関連 MN 発症に関連している。MPO 関連 MN の臨床病理学的特徴が MPO-ANCA GN や原発性 MN とは異なることから、MPO 関連 MN は ANCA GN の一つの亜型であり、診断、治療の選択や治療反応、予後を考える上で重要な疾患であると結論した。

第二次審査では、腎臓や全身臓器での MPO 産生源となる好中球数や活性化について、MPO 関連 MN の発症機序や発症に関わる病態生理について、質量分析解析での MPO 関連 MN において MPO 以外の特徴的蛋白質の検出、MPO-ANCA GN や原発性 MN での特徴的蛋白質の検出について、これらの疾患における尿細管間質病変について質疑応答が行われ、いずれも的確な回答が得られた。

本研究は、申請者らが経験した症例から仮説をたて、臨床病理学的な解析を進め、MPO-ANCA GN に合併する MN の原因抗原を明らかにし、ANCA GN における MN の発症機序を考察した。また MPO 関連 MN 症例の臨床病理学的な特徴を示し、ANCA GN の一つの亜型であり、診断、治療の選択や治療反応、予後を考える上で重要な疾患であることを示した初めての論文であり、学位論文として十分に価値のあるものと認定した。