

氏 名（本籍） お 尾 だ 田 たか 高 し 志  
学位の種類 博 士 （ 医 学 ）  
学位記番号 医 第 2 9 0 7 号  
学位授与年月日 平 成 8 年 9 月 11 日  
学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当  
最終学 歴 昭 和 62 年 3 月 15 日  
防衛医科大学校医学部医学科卒業

学位論文題目 Involvement of neutrophil elastase in crescentic  
glomerulonephritis (GN).  
(半月体形成性腎炎における好中球エラスターゼ  
の関与)

(主 査)

論文審査委員 教授 名 倉 宏 教授 阿 部 圭 志

教授 折 笠 精 一

# 論文内容要旨

## 【目 的】

半月体形成性腎炎は、急速な腎機能低下をきたし、高率に末期腎不全にいたる劇症型の腎炎である。近年、全身性血管炎において、血中に出現する抗好中球細胞質抗体（ANCA）が、特発性半月体形成性腎炎においても高率に出現する事が判明し、半月体形成性腎炎の発症に血管炎と共通する機序の存在が想定されている。我々は、血管炎の腎組織に、好中球と血管内皮細胞の接着因子である CD62E（E-selectin=ELAM-1）が発現し、これを介して浸潤した好中球が腎障害を惹起している可能性を報告した（参考論文 1.）。さらに最近、好中球が集積して浸潤し、著明な好中球エラスターゼ（NE）の沈着を認める Microscopic polyangitis の 1 例を報告した（参考論文 2.）。従って半月体形成性腎炎においても好中球を介した腎障害機序が予測されるが、T cell, Mφ による細胞性免疫を介した組織障害機序は良く論じられるものの、本症における好中球の関与を論じた報告はまれである。本研究では半月体形成性腎炎の組織病変形成への、好中球の関与を明らかにするため、半月体形成性腎炎患者の尿中、腎組織内における、好中球由来の強力な組織障害因子：NE の有無、局在を解析した。

## 【方 法】

対象は半月体形成性腎炎 30 例、正常腎 10 例、および溶連菌感染後急性糸球体腎炎 2 例。各腎組織パラフィン切片に、抗 NE 抗体、抗 CD15 抗体等を用いた間接酵素抗体法、及び酵素組織化学法（Chloroesterase staining）を施行し、好中球及び NE の局在を同定。さらに半月体形成性腎炎 10 例、健常人 10 例の新鮮尿中 NE 値を ELISA 法で測定し、尿中クレアチニン値による補正值を比較検討した。

## 【結 果】

正常腎組織では、好中球浸潤はごく軽度で、NE は細胞質内に限局して存在。溶連菌感染後急性糸球体腎炎では、糸球体内に著明な好中球浸潤を認めるが、NE は同様に、好中球の細胞質内に限局して存在していた。一方半月体形成性腎炎では、好中球が糸球体内および間質に多数浸潤し、特に糸球体壊死性病変部、ボーマン嚢断裂部、半月体形成部や、糸球体周囲の間質などで、好中球は aggregate して存在していた。さらに NE は、これら病変部において、好中球細胞質内のみでなく、細胞質外の組織にも、顆粒状、あるいは、びまん性に局在していた（extracellular NE）。尿中 NE 値は、健常人  $1.4 \pm 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{gCr}$  に対し、半月体形成性腎炎では  $93.6 \pm 13.2 \mu\text{g} \cdot$

gCr と著明に高値であった。

### 【結 論】

糸球体壊死性病変部，ボーマン嚢断裂部，半月体形成部など，腎病変局所における，好中球の aggregation や，NE の extracellular な局在，さらに尿中 NE 値の高値などの所見から，半月体形成性腎炎の組織病変形成への，好中球の重要性が示唆され，その機序として，好中球の aggregation，活性化，脱顆粒を介した，NE などのプロテアーゼの放出，沈着による組織破壊が考えられた。

## 審査結果の要旨

全身性血管炎において、血中に出現する抗好中球細胞質抗体が半月体形成性腎炎においても高率に出現することが判明し、本症の発症に血管炎と共通する機序の存在が想定され、好中球を介した腎障害機序が予測されている。しかし現在まで本症の病因病態に好中球が直接的に関与していることを証明した研究報告はない。本研究はこの点を明らかにすることを目的に、本疾患患者の尿中、腎組織内における、好中球由来の強力な組織障害因子である好中球エラスターゼ (NE) の存在の有無と局在を解析した。

正常腎組織では、好中球浸潤はごく軽度で、NEは細胞質内に限局して存在していた。溶連菌感染後急性糸球体腎炎では、糸球体内に著明な好中球浸潤を認めるが、NEは同様に、好中球の細胞質内に限局して存在していた。一方半月体形成性腎炎では好中球が糸球体内および間質に多数浸潤し、特に糸球体壊死性病変部、ボーマン嚢断裂部、半月体形成部や、糸球体周囲の間質などで aggregate して存在していた。さらにNEは、これら病変部において、好中球細胞質内のみではなく、細胞質外の組織にも、顆粒状、あるいは、びまん性に局在していた (extracellular NE)。尿中NE値は、健常人  $1.4 \pm 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{gCr}$  に対し、半月体形成腎炎では  $93.6 \pm 13.2 \mu\text{g} \cdot \text{gCr}$  と著明に高値であった。

糸球体壊死性病変部、ボーマン嚢断裂部、半月体形成部など、腎病変局所における、好中球の aggregation や、NEの extracellular な局在、さらに尿中NE値の高値などの所見から、半月体形成性腎炎の組織病変形成への、好中球の重要性が示唆された。その機序として、好中球の aggregation、活性化、脱顆粒を介した、NEなどのプロテアーゼの放出、沈着による組織破壊が考えられた。

この研究結果は、好中球浸潤とその活性化を抑制することを目標とした、半月体形成性腎炎の治療法の可能性を示唆したもので、腎臓病学に寄与すること大であり、博士論文にふさわしいものと判定される。