

氏 名（本籍）	おお 大	たか 高	あき 亮	ひこ 彦
学位の種類	博 士（医 学）			
学位記番号	医 博 第 1 8 0 9 号			
学位授与年月日	平 成 1 4 年 3 月 2 5 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学位論文題目	原発性巣状糸球体硬化症における過形成上皮病変 の形成機序および糸球体上皮細胞の形質転換の意 義			

（主 査）

論文審査委員	教授 伊 藤 貞 嘉	教授 上 月 正 博
	教授 堀 井 明	

## 論文内容要旨

原発性巣状糸球体硬化症における特異的組織所見の一つに管外の過形成上皮病変がある。この過形成上皮病変は糸球体硬化に先だって認められ、臨床的にも重要であるが、その形成機序は不明である。糸球体上皮の発生分化、形質維持に重要である転写因子 WT1, Pax2 の過形成上皮病変における役割について明らかにするために、原発性巣状糸球体硬化症と診断された 35 例の腎生検組織における WT1, Pax2 および上皮細胞のマーカーである細胞骨格蛋白サイトケラチン (CK) の発現変化を免疫組織化学的に検討した。分節状硬化病変は 1) 過形成上皮のない古典的分節状硬化病変, 2) 過形成上皮病変, いわゆる cellular lesion および 3) 糸球体係蹄とポーマン嚢に癒着を伴う単層上皮病変, monolayer epithelial lesion に分類した。正常糸球体では WT1 は臓側上皮に強く、壁側上皮に弱く発現した。一方 Pax2 は壁側上皮に強く発現したが、臓側上皮での発現は認められなかった。CK は壁側上皮のごく一部、近位尿細管近傍に発現したが、Pax2 と同様臓側上皮での発現は認められなかった。古典的分節状硬化病変においては WT1, Pax2, CK の発現は明らかに減弱していた。cellular lesion においては、WT1 の発現は正常部位に比し低下あるいは消失し、一方 Pax2 および CK は強く発現していた。さらに、cellular lesion を伴う生検組織内では、形態上正常な係蹄においても臓側上皮に Pax2 および CK の異所性発現が認められた。monolayer epithelial lesion においては、WT1, Pax2, CK 全てが強く発現していた。臨床的には、cellular lesion を有する症例は、有さない症例に比し、尿蛋白量が有意に高かった。また糸球体硬化指数や硝子化糸球体数の割合は 2 群間に差はなかったが、cellular lesion を有する症例のほうが、蛋白尿出現から生検までの期間は有意に短く、腎症の進行が早いことが示唆された。以上の結果から、正常臓側上皮には認められない Pax2 および CK の発現による臓側上皮の形質転換が、原発性巣状糸球体硬化症における過形成上皮病変や単層上皮病変の形成機序に関与していることが示された。臓側上皮における WT1 および Pax2 の発現変化は糸球体障害に際し重要な役割を担っていることが示唆された。

## 審査結果の要旨

原発性巣状糸球体硬化症は難治性ネフローゼ症候群の原因として重要な疾患である。この疾患では適切な実験動物モデルがないため、その成因の研究はヒトにおいて行われているのが現状である。原発性巣状糸球体硬化症における特異的組織所見の一つに管外の過形成上皮病変がある。この過形成上皮病変は糸球体硬化に先立って認められ、臨床的にも重要であるが、その形成機序は不明である。本研究では原発性巣状糸球体硬化症と診断された35例の腎生検組織において糸球体上皮の発生分化、形質維持に重要である転写因子 WT1, Pax2 及び上皮細胞のマーカーである細胞骨格蛋白サイトケラチン (CK) の発現変化が免疫組織化学的に検討された。分節状硬化病変は、1) 過形成上皮のない古典的分節状硬化病変、2) 過形成上皮病変、いわゆる cellular lesion 及び 3) 糸球体係蹄とボーマン嚢に癒着を伴う単層上皮病変、monolayer epithelial lesion に分類された。以下の所見が得られた。正常糸球体では WT1 は臓側上皮に強く、Pax2 は壁側上皮に強く発現した。古典的分節状硬化病変においては WT1, Pax2, CK の発現は明らかに減弱していた。cellular lesion においては、WT1 の発現は正常部位に比し低下あるいは消失し、一方、Pax2 及び CK は強く発現していた。重要なことには、壁側上皮と連続性のない臓側上皮に Pax2 及び CK の異所性発現が認められ、cellular lesion の細胞の起源は臓側上皮であると考えられた。また、monolayer epithelial lesion においては、WT1, Pax2, CK 全てが強く発現していた。以上の成績は、正常臓側上皮に認められない Pax2 及び CK の発現による臓側上皮の形質転換が、原発性巣状糸球体硬化症における過形成上皮病変や単層上皮病変の形成機序に関与していることを示唆する重要な所見である。よって、十分学位に値する。