

## 論文の内容の要旨

氏名：齋藤 宏

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：腎糸球体チャージバリア機能の検討

### 【背景】

蛋白尿は糸球体におけるサイズバリアとチャージバリアという2つの機能により制御され、チャージバリア機能障害による蛋白尿出現という仮説はほぼ確立されていた。しかし、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の原因遺伝子が同定され、その遺伝子産物であるネフリンがスリット膜の主要構成分子であると報告されると、ポドサイトやスリット膜の機能低下が蛋白尿の主要原因と考えられるようになった。しかし、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の血中から尿中への蛋白クリアランスを計算してみると、1%程度に過ぎなかった。つまり、蛋白濾過の大部分は、サイズバリアとして機能するスリット膜よりも上流にある基底膜や糸球体内皮細胞で制御されていると考えられた。

そこで今回、Dent 病患者の検体を対照群として、ネフローゼ症候群および慢性糸球体腎炎群におけるチャージバリア機能について再検討を行った。

### 【対象および方法】

Charge selectivity index (CSI)を用いて、チャージバリア機能を評価した。CSIとは、溶液中の有効分子半径がほぼ等しいが荷電の異なる IgG (Stokes-Einstein radius 49-60 Å, pI 4.5-9.0) と IgA (Stokes-Einstein radius 61 Å, pI 3.5-5.5) のクリアランス比をもって CSI とし、チャージバリア機能を評価する方法である。

対象は、Dent 病（対照群）8名、ネフローゼ症候群40名（巣状糸球体硬化症4名、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群1名、ステロイド反応性ネフローゼ症候群35名）、慢性糸球体腎炎75名（IgA腎症41名、紫斑病性腎炎21名、膜性増殖性腎炎5名、Alport 症候群8名）である。

今回、対照群として、Dent 病などの近位尿細管の蛋白再吸収障害をきたす特殊な疾患を用いて分析を行い、そのCSIは正常糸球体のcharge selectivityを反映すると考えた。

### 【結果および考察】

CSI (mean±SD)は、慢性糸球体腎炎群では1.12±0.25、ネフローゼ症候群では0.42±0.31、Dent 病群（対照群）では0.16±0.06と有意差を認め、対照群と比較し、他の2群ではチャージバリア機能の有意な低下を認めた。

陽性荷電であるIgGのSize selectivity index (SSI)と陰性荷電であるIgAのSSIの検討では、Dent 病群と比較してネフローゼ症候群は、どのサイズにおいてもIgA SSIに明らかな差を認めた。つまり、慢性糸球体腎炎群と同様にネフローゼ症候群においても、サイズに関係なく、チャージバリア機能が低下していると考えられた。

以上の結果より、スリット膜と糸球体基底膜には機能的相互作用が存在し、ネフローゼ症候群ではスリット膜障害と同時に従来の仮説通りチャージバリア機能の低下も生じると考えられた。