

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 中山 智 祥

（副査） 教授 岩崎 賢 一 教授 浅井 聰

教授 村井 一 郎

蛋白尿の主な原因は糸球体上皮細胞（ポドサイト）の足突起間に存在するスリット膜のサイズバリアとしての機能的・構造的異常と考えられている。一方、荷電で濾過を制御する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はいたが、研究の進展は芳しくなかったという背景があった。そうした中で近年原因遺伝子が同定されたフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の検討から、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るようになったこともあり、チャージバリア機能障害が注目されるようになってきた。本研究では上記不明点を明らかにするべく 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を比較し、スリット膜よりも上流に存在すると考えられるチャージバリア機能について再検討している。

研究結果として、チャージバリア機能が悪いと高値を呈する Charge selectivity index (CSI)を用いて評価したところ、対照群 0.16 ± 0.06 と比較して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 とチャージバリア機能の有意な低下を認めた。また陽性荷電である 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。以上の結果から本研究者は、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、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ている。

蛋白尿の発現機序については現在も不明な点が多く、スリット膜とポドサイト関連蛋白の機能異常だけで全てを説明することはできない。本研究はネフローゼ症候群では、スリット膜障害だけでなくチャージバリア機能障害が存在していることを客観的に証明していることのみならず、CSI による評価はネフローゼ症候群を含めた腎糸球体疾患の診断の一助になることを確認している。

これら結果は初めて示されたものであり将来におけるチャージバリア機能障害の機序の解明へと繋がるものと考えられる。蛋白尿を主とする腎疾患の病態解明や治療方針に貢献している意義ある知見を提供しているため社会的意義も大きい。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成25年3月27日