

論文内容の要旨

氏名 伊豆 亜加音

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 医第1125号

学位授与の日付 平成25年3月22日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

学位論文題目 Nonfunction of the ECT2 gene may cause renal tubulointerstitial injury leading to focal segmental glomerulosclerosis (Epithelial cell transforming sequence 2 遺伝子の non function は、2 次性巣状分節性糸球体硬化症の原因となる)

論文審査委員 (主査) 教授 竹 村 司

(副主査) 教授 有 馬 秀 二

(副主査) 教授 伊 藤 彰 彦

【目的】

巣状糸球体硬化症 (Focal and segmental glomerulosclerosis: FSGS) には、1 次性及び 2 次性があり、2 次性の FSGS には、先天性腎形成異常や逆流性腎症のようなネフロン数の減少を伴う場合に認められ、過剰濾過による腎循環動態の異常が糸球体上皮細胞を障害する。しかし、これらの疾患が存在しないにもかかわらず、尿細管間質病変が、糸球体病変に先行して進行するタイプの FSGS があり、その機序については現在まで不明である。そこで、尿細管間質性障害を 1 次的病変とする FSGS の新たな発症機序を検討することを、この研究の目的とした。

【対象と方法】

15 例の FSGS 症例の発現遺伝子スクリーニングを comparative genomic hybridization (CGH) 法を用いて実施した。α-actinin 4 の欠失を 1 例で、6p 欠失による E2F3 の異常を 1 例で認めたが、残りの 13 例では、α-actinin 4、糸球体上皮細胞スリット膜を形成する nephrin (19q13.1)、CD2-associated protein (CD2AP) (6p12) 遺伝子には異常は認められなかった。しかし 2 例において、ECT2 の downregulation が認められた。この 2 症例の臨床組織学的特徴について検討し、ECT2 と FSGS との関連について検討した。ECT2 遺伝子欠失の確認は PCR 法にて実施し、尿細管上皮における ECT2 蛋白染色は、抗 ECT2 抗体を用いた蛍光免疫染色法によった。

【結果】

2 例は、いずれも 3 歳時に、腎機能障害を伴うステロイド抵抗性ネフローゼを発症した。初回の腎生検は、糸球体は微小変化群 (MCNS) であったが、尿細管の空胞化と尿細管上皮細胞の脱落を認め、嚢胞様の変化を認めた。Cyclosporin 療法を開始したところ、不完全寛解 I 型となった。糸球体病変の出現前の状態にある FSGS では、糸球体径が大きく、尿細管間質障害が初期より出現することが知られている。この 2 例では、初発時の糸球体数は正常であったが、糸球体径は同年齢と比較して腫大しており、その後尿細管間質病変の進行とともに腫大が進展し、また糸球体数の減少とともに FSGS 病変が出現した。CGH 法にて chromosome 3q.26.1-3q.26.2 部のコピー数の減少が認められ、PCR にて ECT2 の欠失を認めた。また、尿細管上皮における ECT2 蛋白の欠失も認めた。両名ともに腎機能低下が進行した。

【考察】

ECT2 の null-function genotype では、胎生期より尿細管の発生や機能維持に必要な ECT2 分子の欠落により不全な尿細管が形成され、出生後、感染症などを契機として尿細管間質障害が進行し、腎内血液循環に異常をきたし、糸球体数の減少、残存糸球体の過剰濾過による FSGS 病変が出現したと思われる。Tight junction には、多数の分子が関与しているため、ECT2 分子の単独欠損があっても、尿細管の構造や機能は、出生後のある時期までは保持されるが、次第に尿細管構築が破壊されるにしたがい、糸球体硬化が進展し、糸球体数の減少とともに末期腎不全に至ったことが推察される。

【結語】

この研究により、尿細管間質障害を 1 次的病変とし、2 次的に FSGS の発症に関与する新たな関連遺伝子を同定した。ECT2 の null-functioning genotype は、尿細管上皮の tight junction 機能に異常を引き起こし、尿細管間質病変を生じせしめることにより腎内血液動態の異常を起こし、2 次性 FSGS 病変形成に関与する。

論文審査結果の要旨

【背景】

巣状糸球体硬化症 (Focal and segmental glomerulosclerosis: FSGS) は、全身浮腫などによる急激な発症をきたし、しばしばネフローゼ症候群を呈し、顕微鏡的血尿も認め、高血圧も合併する。幅広い年代層で発症するが、特に小児や若年の男性に好発し、末期腎不全に陥る可能性のある予後不良な腎疾患の1つである。FSGS には、1 次性と 2 次性があり、1 次性の中には、糸球体上皮細胞の濾過機能の本体を担う slit membrane を構成する蛋白をコードする遺伝子群の異常が報告されており、糸球体上皮細胞の障害が重要視されている。しかし、これら既報の遺伝子に異常を認めないものも多い。一方、2 次性の FSGS は、薬剤や感染による糸球体上皮細胞障害を引き起こすもの、先天性腎形成異常のような、ネフロン数の減少を伴う場合に認められ、過剰濾過による腎循環動態の異常が糸球体上皮細胞を障害する。また、逆流性腎症をはじめとし、腎尿管間質障害がから 2 次性に糸球体硬化を来すものもある。しかし、これらの奇形や疾患の存在がないにもかかわらず、尿管間質性病変が、糸球体病変に先行して進行するタイプの FSGS があり、その機序については現在まで不明である。そこで、尿管間質性病変を 1 次的病変とする FSGS の新たな発症機序を検討することを、この研究の目的とした。

【対象と方法】

当科で加療中の 15 例の FSGS 症例の遺伝子発現のスクリーニングを comparative genomic hybridization (CGH) 法を用いて実施した。Chromosome 19q.13 に位置する α -actinin 4 の欠失を 1 例で、6p 欠失による E2F3 gene の異常に基づき FSGS を発症したものを 1 例で認めたが、残りの 13 例では、 α -actinin 4、糸球体上皮細胞スリット膜を形成する nephrin (19q13.1)、CD2-associated protein (CD2AP) (6p12) 遺伝子には異常は認められなかった。しかし 2 例において、ECT2 の downregulation が認められた。この 2 症例の臨床組織学的特徴について検討し、ECT2 と FSGS との関連について検討した。ECT2 遺伝子欠失の確認は PCR 法にて実施し、尿管上皮における ECT2 蛋白染色は、抗 ECT2 抗体を用いた蛍光免疫染色法によった。

【結果】

(症例) 8 歳男児 (症例 1) と 24 歳男性 (症例 2)。いずれも 3 歳時に、腎機能障害を伴うステロイド抵抗性ネフローゼを発症した。初回の腎生検は、糸球体は微小変化群であったが、尿管の著明な空胞化と尿管上皮細胞の脱落を認め、一部の尿管では、嚢胞様の変化を認めた。

博士論文の印刷公表	公表年月日	出版物の種類及び名称
	2012年5月3日公表	出版物名 Clinical and Experimental Nephrology
	公表内容	
	全文と要約	2012年5月3日発行

Cyclosporin A 療法を開始したところ、不完全完全寛解 I 型となった。糸球体病変の出現前の状態にある FSGS と minimal change nephrotic syndrome (MCNS) の組織学的相違点として、FSGS では糸球体経が MCNS と比較して大きく、通常 MCNS では認めることの少ない尿細管間質障害が病初期より出現することが知られているが、この 2 症例では、初発時の単位面積あたりの糸球体数は正常であったが、糸球体経は同年齢と比較して腫大しており、その後の腎生検組織では、尿細管間質病変の進行とともに糸球体腫大が進展し、また糸球体数の減少を認めるとともに FSGS 病変の出現が観察された。CGH 法にて chromosome 3q.26.1-3q.26.2 部のコピー数の著明な減少が認められ、PCR の結果、同部位に存在する *ECT2* の欠失と尿細管上皮における *ECT2* 蛋白の欠損を認めた。両名ともに腎機能低下が進行している。

【考察】

これらの症例では、*ECT2* の null-function genotype を示していたことから、胎生期より、尿細管の発生や機能維持に必要な *ECT2* の欠落により、不全な尿細管が形成され、出生後、感染症などを契機として尿細管間質障害が進行し、その結果、腎内血液循環に異常をきたし、糸球体数の減少、残存糸球体の過剰濾過による FSGS 病変が出現したものと思われる。Tight junction には、*ECT2* を含めた多数の分子が関与しているため、*ECT2* の単独欠損があっても、尿細管の構造や機能は、出生後のある時期までは保持されるが、次第に尿細管構築が破壊されるにしがた、2 次的糸球体硬化が進展し、糸球体数の減少とともに末期腎不全に至ったことが推察される。また、*ECT2* 欠失という免疫機序を介さない発症機序のため、両者ともにステロイド薬に対し不応性であったと推察された。この研究により、尿細管間質障害を 1 次的病変とし、2 次的に FSGS の発症に関与する新たな関連遺伝子を同定しえた。

【結語】

ECT2 の null-functioning genotype は、尿細管上皮の tight junction 機能に異常を引き起こし、尿細管間質病変を生じせしめることにより腎内血液動態の異常を起こし、2 次的の糸球体 FSGS 病変形成に関与する。

氏名	金田 幸三
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医第 1126 号
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	A 型急性大動脈解離に対する術式選択：手術侵襲と術後合併症から見た術式選択の妥当性
論文審査委員 (主査)	教授 佐賀 俊彦
(副主査)	教授 光富 徹哉
(副主査)	教授 宮崎 俊一