

Title	小児慢性腎炎におけるMMP-9の役割
Author(s)	中村, 可奈
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42839
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	中村可奈
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 15889 号
学位授与年月日	平成13年2月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	小児慢性腎炎における MMP-9の役割
論文審査委員	(主査) 教授 岡田伸太郎
	(副査) 教授 村田 雄二 教授 吉川 秀樹

論文内容の要旨

〔目的〕

糸球体基底膜は主にIV型 collagen から成り、その他V型 collagen、laminin、fibronectin などにより構成されている。多くの proteinase が糸球体基底膜構成成分を分解するが、中でも matrix metalloproteinase (MMP) の一群は基底膜成分の分解に大きな役割を持っている。MMP の中で MMP-9と MMP-2は gelatinase と呼ばれ gelatin だけでなくIV型、V型、VII型 collagen を分解する。正常の条件下ではラットおよびヒトメサンギウム細胞や糸球体上皮細胞は MMP-2を主に産生するが、Interleikin-1 β などの添加により MMP-9の産生が増加する。ラット・ハイマン腎炎において、MMP-9発現および活性の増強が報告されている。ヒトでは小出らが末梢血単核球での MMP-9発現の増強を報告しているが、ヒト腎炎の糸球体における MMP-9の産生についての報告はない。我々は、小児メサンギウム増殖性腎炎において糸球体および尿の MMP-9と糸球体病変の重症度、蛋白尿との関連を検討した。

〔方法〕

腎病理組織がメサンギウム増殖性腎炎で腎機能障害がなく他の全身疾患を有さない19人の小児慢性腎炎患者(男児13例、女児6例)を対象とした。組織所見は、IgA腎症11例、紫斑病性腎炎3例、非IgAメサンギウム増殖性腎炎5例であった。組織所見によって、びまん性増殖性腎炎(D群)11例、巣状メサンギウム増殖性腎炎(F群)8例の2群に分けた。また一日尿蛋白量が1g/日を越える群をI群、1g/日以下の群をII群とした。I群は全例D群に属した。D群の11例全例にステロイドを含む免疫抑制剤による治療を行った。このうち10例は寛解に入ったが、1例は無反応であった。尿 MMP-9は治療前後に gelatin zymography 法および enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法にて測定した。尿 MMP-9の同定のため、gelatin zymography を行ったゲルを ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) および phenylmethanesulfonylfluoride (PMSF) で incubate し、また抗ヒト MMP-9抗体を用い免疫沈降を行った。腎生検で得られた標本の一部から糸球体を microdissection 法で単離し MMP 解析のために使用した。免疫組織化学は前述の抗 MMP-9抗体を用い、ABC 法にて行った。

〔成績〕

D群の症例において糸球体培養上清と尿中に92kDの gelatinolytic band をみとめた。この gelatinolytic activity は EDTA で消失し PMSF では消失しなかったため、これが MMP の一群であることが確認された。免疫沈降では、この92kD gelatinase は抗 MMP-9抗体により特異的に沈降した。D群ではほぼ全例において糸球体培養上清および

尿に MMP-9 の band をみとめたが、F 群およびコントロール群では全例でこれを見とめなかった。治療に反応した 10 例では治療後全例尿 MMP-9 が消失したが、治療無反応の 1 例では尿 MMP-9 は消失しなかった。免疫組織化学的検討では糸球体内および間質に MMP-9 陽性細胞を認めた。糸球体内 MMP-9 陽性細胞数は、D 群が F 群に比してまた I 群は II 群に比して有意に高かった。MMP-9 陽性細胞は形態学的に糸球体上皮細胞 (GEC) に類似していた。

〔総括〕

小児メサンギウム増殖性腎炎において糸球体および尿の MMP-9 は糸球体病変の重症度や尿蛋白量と関連性を見とめた。治療前に見とめられた MMP-9 は治療経過中に消失した。これらの所見から、局所で産生・分泌された MMP-9 はメサンギウム増殖性腎炎の活動性を反映していることが示唆される。MMP-9 は、糸球体細胞によって分泌され尿細管細胞には見とめられず、尿管、膀胱、尿道での分泌については報告がない。今回の検討で、糸球体培養上清で MMP-9 が検出されなかった症例では尿 MMP-9 も検出されなかったことから、尿 MMP-9 は主に糸球体に由来すると考えた。形態学的には MMP-9 陽性細胞の約 70% が GEC であった。GEC は、糸球体基底膜の正常構成成分の保持に重要な役割を持つことが示されている。抗 Thy1.1 腎炎モデルで、合成 MMP 阻害剤によって蛋白尿が減少したとの報告もされており、MMP-9 が糸球体基底膜を障害し、蛋白尿を引き起こす一つの原因であることが推察された。

論文審査の結果の要旨

今回の研究は、ヒト慢性腎炎における腎糸球体での MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) の産生および分泌を証明した初めての報告であり、評価に値する。腎炎患者より腎生検時に得られた腎糸球体の培養上清および尿の MMP-9 は腎炎の組織所見の重症度および尿蛋白量と関連しており、腎局所で産生・分泌された MMP-9 は腎炎の活動性を反映していることが示唆される。尿は簡便に採取できる検体であり定期的に尿 MMP-9 を解析することで、腎炎の活動性を評価できる。また MMP-9 は糸球体基底膜を障害するという他の動物実験の報告と一致するものであり、本研究は小児メサンギウム増殖性腎炎の病態解明の一助になると考えられ、学位の授与に値すると考える。