

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 北川 章充

論 文 題 目

Urinary levels of the leukocyte surface molecule CD11b associate with glomerular inflammation in lupus nephritis

(ループス腎炎における尿中白血球表面分子 CD11b と腎糸球体炎症との関連)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

長谷川好規 

名古屋大学教授

委員

後藤百乃 

名古屋大学教授

委員

勝野 雅央 

名古屋大学教授

指導教授

石山 彰一 

## 論文審査の結果の要旨

今回、主に好中球やマクロファージに発現するMac-1の $\alpha$ 鎖であるCD11bの尿中排泄とループス腎炎(LN)の組織学的疾患活動性との関連について検討した。ヒト尿検体では、CD11bがANCA関連血管炎とループス腎炎、特にIV型で高値になり、classIII、IV LNのROC曲線では、AUCは0.916と非常に高く、従来のマーカより優れていた。ループス腎炎モデルであるnephrotoxic serum投与糸球体腎炎マウスでは、腎炎の進行とともに尿中CD11bの上昇を認め、治療によって低下することが確認された。また、マウス好中球を血管内皮細胞で覆った半透膜を通過させる細胞実験系では、PMA刺激を受け、膜を通過した好中球においてのみCD11bの発現低下を認めた。以上より、尿中CD11bは好中球・マクロファージが活性化し、膜を通過した際に表面から切離し、それが糸球体腎炎、特にループス腎炎の活動性を反映することが示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. マウス好中球をマウス血管内皮細胞で覆った半透膜を介して通過させる細胞実験系で糸球体係蹄を再現し、PMAによる好中球活性化、TNF $\alpha$ による血管内皮細胞活性化、MIP-2による好中球遊走刺激を行い、各刺激の有無によるマウス好中球上のCD11b発現変化をフローサイトメトリーで解析した。結果としては、TNF $\alpha$ やMIP-2による影響は受けず、PMA刺激を受け、かつ膜を通過したマウス好中球においてのみCD11b発現低下を認めた。そのため、活性化した好中球やマクロファージが、血管外に移動する際に切離すると考えられる。
2. ヒトの糸球体数は両腎で200万個と言われているが、腎生検で観察する糸球体は一般に10-20個ほどである。そのため、びまん性に所見があらわれる腎疾患でなければ、尿中CD11bの方が疾患活動性を反映している可能性はあると考えられる。しかし、腎生検の方が疾患特異性に関しては優れていると考えられる。
3. ループス腎炎で尿中CD11bが高値であった17例で、病気が寛解後に測定したところ、尿中CD11bは検出しなかった。また、15例で診断時、1,3,6ヶ月後と経時的に尿中CD11bの測定を行ったが、治療によって速やかに低下することを確認した。
4. 敗血症や尿路感染の患者で尿中CD11bの測定を行ったが、尿中CD11bは検出しなかった。血中の好中球やマクロファージが増加しても、それが腎臓の糸球体で血管外にtransmigrationしない限りは尿からは検出しないと考えられる。
5. 血中のCD11bはすべての疾患で検出しなかった。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	北川 章充
試験担当者	主査	長谷川好規		副査 <sub>1</sub>
	副査 <sub>2</sub>	後藤 百万		指導教授
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 尿中 CD11b が表面から切離する条件について</li> <li>2. 腎生検と尿中CD11bの結果はどちらが信頼できるものか</li> <li>3. 治療によって尿中 CD11b は減少するのか</li> <li>4. 感染症によって尿中 CD11b 排泄は増加しないのか</li> <li>5. 血中の CD11b はループス腎炎で上昇するのか</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				