

論文内容の要旨

Citrullinated histone H3 identifies neutrophil extracellular trap formation and correlates with renal disease activity in ANCA-associated vasculitis.

シトルリン化ヒストン H3 は ANCA 関連血管炎における好中球細胞外トラップ形成を可視化し、腎疾患活動性と関連する

日本医科大学大学院医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野

大学院生 上條 夏実

Clinical Kidney Journal 第 19 巻 第 5 号 2026 年 5 月 掲載

【背景・目的】

ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis: AAV) は、小型血管を中心とした壊死性血管炎を特徴とし、急速進行性糸球体腎炎を呈する代表的な自己免疫疾患である。AAV の病態には、好中球活性化が重要な役割を果たし、好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) が血管内皮障害や組織障害に関与することが報告されている。NET 形成過程ではヒストン H3 のシトルリン化が重要な役割を担い、シトルリン化ヒストン H3 (citrullinated histone H3: H3Cit) は NET 形成を反映する特異的マーカーとして注目されている。本研究グループはこれまでに、好中球浸潤を伴う各種腎炎の比較において、H3Cit 陽性細胞の出現頻度が AAV で有意に高く、AAV 腎病変に特徴的な所見であることを報告したが、AAV 腎病変における H3Cit 陽性細胞の分布や、その臨床病理学的意義については十分に検討されていない。本研究では、AAV 患者の腎組織における H3Cit 陽性細胞の局在を解析し、臨床所見および腎病理所見との関連を明らかにする。

【方法】

2011 年 1 月から 2024 年 8 月までに日本医科大学付属病院で腎生検により新規診断された AAV 患者 50 例を対象とした。抗糸球体基底膜抗体陽性例、IgA 腎症、ループス腎炎など血管炎を伴う症例、悪性腫瘍合併例、糸球体数 10 個未満の症例は除外した。腎生検パラフィン包埋 (FFPE) 切片を用いて H3Cit および myeloperoxidase (MPO) の免疫組織化学染色を施行し、糸球体および間質における H3Cit 陽性細胞を評価した。さらに、PAS 染色、PAM 染色、免疫蛍光染色を用いて、壊死性病変、半月体形成、傍尿細管毛細血管炎 (peritubular capillaritis: PTC-itis)、尿細管炎、動脈炎、間質線維化、免疫グロブリン・補体沈着などの病理学的所見を評価した。H3Cit 陽性群と陰性群に分類し、腎機能、炎症反応、補体値、尿所見との関連を比較検討した。

【結果】

50 例中 42 例 (84%) で腎組織内に H3Cit 陽性細胞が観察された。H3Cit 陽性 42 例すべてで間質に陽性細胞を認め、そのうち 23 例は糸球体内にも陽性細胞を認めた。連続切片による検討では、H3Cit 陽性細胞は MPO 陽性細胞の一部として、糸球体壊死性病変、PTC および尿細管・間質炎症部位、さらに壊死性動脈炎病変に局在していた。H3Cit 陽性群では、陰性群と比較して尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2$ -MG) 値および N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) index が有意に高値であり、この結果は腎生検時未治療例に限定し

た解析でも同様であった。さらに、間質の H3Cit 陽性細胞数は尿中 $\beta 2$ -MG 値と有意な正の相関を示した。病理学的には、H3Cit 陽性群で半月体形成率および PTC-itis の頻度が有意に高かった。一方、糸球体硬化率や間質線維化率などの慢性病変とは関連は認めなかった。さらに、壊死性動脈炎を認めた 7 例では、いずれの病変でも H3Cit 陽性細胞が確認された。

【考察・結語】

本研究では、AAV 腎病変における H3Cit 陽性細胞が、糸球体および尿細管間質の活動性病変と密接に関連することが示された。H3Cit 陽性細胞は、半月体形成や壊死性糸球体病変、PTC-itis、動脈炎などの急性活動性病変に一致して認められ、慢性病変との関連を認めなかったことから、H3Cit は AAV における活動性炎症を反映する病理学的マーカーである可能性が示唆された。さらに、尿中 $\beta 2$ -MG や NAG index の上昇、間質 H3Cit 陽性細胞数と尿中 $\beta 2$ -MG 値との正の相関は、NET 形成を伴う間質炎症が尿細管間質障害の進展に関与している可能性が考えられた。FFPE 切片を用いた H3Cit 免疫染色は、日常診断に用いられる腎生検標本上で NET 形成を病変と対応づけて評価できる手法であり、AAV 腎病変の活動性評価を補完する病理学的指標として有用である可能性が示された。