

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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. 2026 Apr 6;19(5):sfag110.掲載

DOI: 10.1093/ckj/sfag110

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、その病態には好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) が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ことを目的とした。

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。腎生検組織を用いて 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、H3Cit 陽性群と陰性群に分類し、臨床所見および腎病理所見との関連を比較検討した。

解析の結果、50 例中 42 例 (84%) で腎組織内に H3Cit 陽性細胞が観察され、H3Cit 陽性 42 例すべてで間質に、そのうち 23 例では糸球体内にも陽性細胞を認めた。H3Cit 陽性細胞は、糸球体壊死性病変、傍尿細管毛細血管炎および尿細管・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、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。また、H3Cit 陽性群では半月体形成率および傍尿細管毛細血管炎の頻度が有意に高かった。

これらの所見から、H3Cit 陽性細胞は AAV 腎病変における急性活動性病変と密接に関連し、H3Cit が活動性炎症を反映する病理学的マーカーとなる可能性が示唆された。また、H3Cit 免疫染色は、腎生検標本上で NETs 形成を病変と対応づけて評価でき、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。

第二次審査では、H3Cit 陽性細胞の局在と臨床所見との関連、NETs 形成における H3Cit の病態生理学的意義、AAV の動物モデルを用いた病態解析、治療による H3Cit 陽性細胞の変化、H3Cit 陽性細胞と腎予後との関連、さらに他疾患における H3Cit のバイオマーカーとしての可能性などについて活発な質疑が行われた。申請者はこれらの質問に対して的確かつ論理的に回答し、本研究領域に関する十分な知識を備えていることが確認された。

本研究は、AAV 患者の腎組織における H3Cit 陽性細胞の局在と臨床病理学的所見との関連を解析し、H3Cit が AAV 腎病変における活動性炎症を反映する病理学的マーカーとなる可能性を明らかにした点に意義がある。また、本研究の遂行を通じて、申請者が自立した研究者としての資質を備えていることも示された。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。