氏　　名	藤本圭司（ふじもとけいじ）
学位論文題目	Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese （本邦の原発性ネフローゼ症候群ならびにMPO-ANCA関連腎炎における血清・尿中可溶性ウロキナーゼ受容体（suPAR）の臨床的意義）

学位論文内容の要旨

研究目的

原発性ネフローゼ症候群(NS)およびミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体関連腎炎(MPO-ANCA-GN)における可溶性ウロキナーゼ受容体(suPAR)の臨床的意義について臨床病理学的指標と対比検討した。

実験方法

原発性 NS37 例[FSGS8 例，微小変化型(MCNS)12 例，膜性腎症(MN)15 例，膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)2 例]，MPO-ANCA-GN13 例，健常コントロール 20 例を対象として，特異的酵素抗体法により s-/u-suPAR 測定を行った。疾患および正常コントロールの治療前 s-/u-suPAR を比較した。次に，治療前 s-/u-suPAR と臨床指標[尿蛋白量(UP)，推算糸球体ろ過率(eGFR)，血清 CRP，尿蛋白選択性指数(Selectivity Index)，半月体形成率，MPO-ANCA-GN 臨床学的重症度]との相関について検討した。さらに，治療前，治療開始後 2 カ月目(2M)の s-/u-suPAR(0M s-/u-suPAR，2Ms-/u-suPAR)ならびに治療開始後 2 カ月間の s-/u-suPAR 変化(Δ2M s-/u-suPAR)による NS 治療反応性予測および MCNS と FSGS の鑑別能について ROC 解析により検討した。

実験成績

（１）治療前 s-/u-suPAR は，健常コントロールと比較して，原発性 NS および ANCA-GN で有意に高値であったが，原発性 NS 各組織間および原発性 NS と MPO-ANCA-GN の間には差を認めなかった。

（２）原発性 NS および MPO-ANCA-GN において，治療前 s-suPAR と eGFR に負の相関を認めた。また，原発性 NS において治療前 u-suPAR と UP に正相関を認めた。さらに，ANCA-GN において治療前 s-suPAR と CRP/半月体形成率/臨床学的重症度に正相関を認めた。

（３）治療前 s-/u-suPAR は，難治性 NS と非難治性 NS の鑑別指標とはならなかった。一方，非難治性 NS において治療開始後 2 カ月間に s/u-suPAR は有意に低下したが，難治性 NS においては増加する傾向を認めた。さらに，難治性 NS と非難治性 NS との鑑別が 2M s-suPAR(AUC-ROC=0.913，p=0.002，cut off 値：3373 pg/ml)，Δ2M u-suPAR(AUC-

ROC=0.906, p=0.007, cut off 値：-127 pg/mg・Cr), Δ2M s-suPAR(AUC-ROC=0.881, p=0.005, cut off 値：-189 pg/ml)により可能であった。

（４）治療前 s-/u-suPAR は，FSGS と MCNS の鑑別指標とはならなかった。一方，治療開始後 2 カ月間に s-/u-suPAR は MCNS において有意に低下したが，FSGS においては不変であり，Δ2M s-suPAR(AUC-ROC=0.905, p=0.007, cut off 値：-268 pg/ml), Δ2M u-suPAR (AUC-ROC=0.816, p=0.048, cut off 値：-718 pg/mg・Cr)により FSGS と MCNS との鑑別が可能であった。

総括および結論

本研究により，原発性 NS のうち非難治性症例，特に MCNS において治療開始後に s/u-suPAR が有意な低下を認めることが示され，suPAR が初期治療における治療反応性評価および臨床上重要である MCNS と FSGS との鑑別に有用なバイオマーカーとなることが明らかとなった。また，MPO-ANCA-GN においては，s-suPAR が臨床学的・病理学的重症度を反映した初期重症度評価に有用な指標であることが示された。