



Title	ANCA関連血管炎におけるNrf2を介した抗酸化ストレス応答の役割
Author(s)	上田, 雄翔
Description	配架番号 : 2975
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16882号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16882
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99727
Type	doctoral thesis
File Information	UEDA_Yusho_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 上田 雄翔

	主査	教授	村上	正晃
審査担当者	副査	准教授	堀田	記世彦
	副査	教授	清野	研一郎

学 位 論 文 題 名

ANCA 関連血管炎における Nrf2 を介した抗酸化ストレス応答の役割

(The role of Nrf2-Mediated Antioxidant Response in the pathogenesis of ANCA associated vasculitis)

申請者は、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV)の壊死性血管炎において、Nrf2 による ROS の負の制御によって好中球細胞外トラップ (NETs)の形成や ANCA-NETs による細胞障害、T 細胞介在性自己免疫への多面的な作用により AAV の炎症病態を改善させる事を示した。

審査にあたり、まず副査の堀田記世彦准教授より、①ヒト腎生検組織において AAV と全身性エリテマトーデス (SLE) で NQO1 発現に差が生じた理由、②正常腎を用いた検討の有無、③ NETs が AAV 特異的現象であるかどうか、④NETs 制御により尿細管傷害が抑制される機序について質問があった。申請者は①について、AAV と SLE はいずれも炎症性疾患であるものの、AAV では ROS を伴う NETs 主体の炎症が中心であるのに対し、SLE では自己抗体や補体を含む免疫複合体による多様な炎症機序が主体であり、この炎症の質的差異が抗酸化蛋白 NQO1 の発現差につながった可能性があると回答した。②については、正常腎検体が得られなかったため、炎症所見が乏しく組織学的変化の少ない微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) を正常腎に近い対照として用いたと説明した。③については、NETs は AAV 特異的現象ではなく、SLE や抗リン脂質抗体症候群など他の自己免疫疾患でも認められるが、ANCA 刺激と免疫複合体刺激では NETs 産生に関わる ROS の由来や細胞内シグナルに差異があり、AAV では MPO やヒストンなど細胞傷害性物質が主体である一方、SLE では自己抗体産生源としての細胞外 DNA の意義が強いという質的違いがあると回答した。④については、AAV の尿細管間質障害には傍尿細管毛細血管炎が関与することが知られており、Nrf2 が同部位での NETs 浸潤を制御することで尿細管障害抑制効果が確認された可能性を示した。

次に副査の清野研一郎教授から、①Nrf2 の薬理学的活性化が抗酸化蛋白以外の遺伝子転写に及ぼす影響、②DHE 以外の組織 ROS 評価の実施状況、③他の ROS 制御系が存在する中で Nrf2 に着目した理由、④既存の免疫抑制療法に対する Nrf2 標的治療の位置づけについて質問があった。申請者は①について、Nrf2 活性化下では抗炎症性サイトカイン発現の亢進が報告されているが、本研究では NQO1 以外の遺伝子発現解析は行えていないと回答した。②については、DHE が組織全体の ROS 評価として簡便で既報も多いため採用したが、他の評価法は実施していないと述べた。③については、先行研究におけるマウス ANCA 誘導 NETs の RNA シークエンス解析で、ROS 関連経路の中でも Nrf2 系が最も強く活性化していたことから着目したと説明した。④につ

いては、Nrf2 活性化により生理的 ROS まで抑制される可能性に言及しつつも、短期間の治験で腎保護効果が示されていることから、炎症急性期に他の免疫抑制薬と併用し局所の酸化ストレスを軽減する治療として臨床的価値があると回答した。

最後に主査の村上正晃教授から、①SLE と AAV で NQO1 発現に差が生じた解釈について、②マウス腎半月体内の好中球の有無、③血管内皮における NQO1 発現、④AAV 発症を促進する因子、⑤B 細胞への影響と ANCA 産生への影響が乖離した理由について質問があった。申請者は①について、AAV では ROS 主導の炎症がより顕著であること、また検討した SLE 検体では半月体形成が比較的少なく炎症の程度が弱かった可能性が結果に影響したと回答した。②については、半月体は壊死や線維化が主体であるがその形成初期には炎症細胞が主体であるため、マウスでも好中球が存在する可能性が高いと述べた。③については、審査用資料では示せなかったが基礎論文において血管内皮での NQO1 発現を確認していると回答した。④については、補体による好中球プライミングや DNase I 活性低下が NETs や ANCA 産生を促進する因子であると説明した。⑤については、形質芽細胞やメモリー B 細胞を評価できておらず、B220 単一マーカー解析の限界によるものであり、今後の検討課題であると結論した。

この論文は ANCA 関連血管炎における Nrf2 を介した 抗酸化ストレス応答の役割を世界で初めて示したものである。審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。