

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 蒲澤 秀門
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 586 号
学位授与の日付 平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 メタボリックシンドローム関連腎症における近位尿細管細胞の形質変化の解析

論文審査委員 主査 教授 河内 裕
副査 教授 山本 格
副査 教授 成田 一衛

博士論文の要旨

【背景】メタボリックシンドローム (metabolic syndrome, MetS) は、内臓脂肪型肥満を基盤として高血糖、脂質異常、高血圧が引き起こされる病態で、心血管イベントのリスクを上昇させることが明らかにされている。また、MetS 患者では尿中アルブミンが増加傾向となることが報告されており、慢性腎臓病とも密接に関連することが示されている。しかし、MetS の腎、特に近位尿細管機能に関わる因子とその異常に関してはまだ十分に明らかにされてはいない。本研究では MetS の腎、特に近位尿細管に関わる因子を検討し、その機能異常を解析した。【方法】6 週齢時に MetS モデルである Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットを食餌自由摂取群 (OLETF) 9 匹と、食餌制限群 (pair-fed OLETF) 9 匹にわけ、OLETF 群は食餌を自由摂取とし、Pair-fed OLETF 群には対照ラット群 9 匹の前日の平均食餌量の餌を与えた。それぞれ 12 週齢で屠殺し評価を行った。【結果】MetS モデルを反映して、OLETF 群では対照ラット群と比較して体重、平均血圧が増加し、血糖値、血清中性脂肪、血清遊離脂肪酸、血清インスリンといった検査データも上昇していたが、食餌制限群では上昇を認めなかった。OLETF 群では糸球体肥大は認めるが、光学顕微鏡による検討ではその他に明らかな病変の違いはなかった。また、OLETF 群では近位尿細管の肥大を反映して腎重量が増加したが、食餌制限群では増加を認めなかった。また、近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンのリガンドであるアルブミン、 β 2-ミクログロブリン、ビタミン D 結合蛋白 (DBP) などの尿中排泄量も OLETF 群で増加したが、食餌制限群ではどれも増加を認めなかった。OLETF 群では腎内中性脂肪の増加が認められたが、食餌制限群では増加を認めなかった。さらに、OLETF ラットの腎皮質では monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の mRNA 発現が著明に上昇したが、食餌制限群では上昇を認めなかった。また、MCP-1 の受容体であるケモカイン受容体 2 (chemokine receptor type 2, CCR2) の免疫染色では、OLETF ラットで CCR2 の発現亢進を認めたが、食餌制限ラットでは発現亢進を認めなかった。連続切片の検討において、OLETF ラットでの CCR2 の免疫染色は、近位尿細管 S2 基底膜側に特異的に発現している有機アニオントランスポーター 1 (organic anion transporter 1, OAT-1) とは局在が異なり、メガリンと CCR2 の二重染色で、メガリンが染色される尿細管でのみ CCR2 が発現していた。以上より、OLETF ラットでは CCR2 は近位尿細管 S1 領域で強く発現していると考えられた。【考察】初期 OLETF ラットの腎では、初期 1 型糖尿病で見られるような近位尿細管の肥大や、メガリンのリガンドの尿中排泄の増加が確認され、

近位尿細管の形質変化がMetS腎症でも起きていることが示唆された。また、初期OLETFラットでは腎内中性脂肪が増加しており、MetS腎症では脂肪毒性を介して、直接尿細管機能障害を起こしている可能性が示唆された。また、初期OLETFラットではMCP-1のmRNAの発現上昇がみられ、また、CCR2の免疫染色では近位尿細管S1領域で発現亢進が認められた。近位尿細管のS1領域は、糸球体を濾過した低分子蛋白や脂肪酸といった物質の大部分が流入し、メガリンを介して近位尿細管へ再吸収が行われている部位である。MetS腎症ではS1領域の尿細管が強い代謝負荷にさらされていると予想されるが、MCP-1-CCR2系はそのような代謝負荷の影響を受けて活性化し、近位尿細管の形質変化を促す可能性が考えられた。【結語】MetS腎症ではメガリンの機能異常に代表される近位尿細管細胞の形質変化が起こり、そこには脂肪毒性やMCP-1-CCR2系が関与することが示唆された。

審査結果の要旨

メタボリックシンドローム (metabolic syndrome, MetS) は、内臓脂肪型肥満を基盤として高血糖、脂質異常、高血圧が引き起こされる病態であるが、慢性腎臓病とも密接に関連することが示されている。しかし、MetSの腎、特に近位尿細管機能に関わる因子とその異常に関してはまだ十分に明らかにされていない。本研究は、MetSモデルであるOLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ラットを食餌自由摂取群 (OLETF) と、食餌制限群 (pair-fed OLETF) にわけ、対照ラットとともに12週齢で評価を行った。OLETF群では対照に比較して体重、糸球体径、腎重量が増加し、さらに近位尿細管エンドサイトーシス受容体メガリンのリガンドであるアルブミン、 β 2-ミクログロブリン、ビタミンD結合蛋白 (DBP) などの尿中排泄量も増加したが、食餌制限群ではどれも増加を認めなかった。また、腎内中性脂肪もOLETF群で増加したが、食餌制限群においては増加を認めなかった。腎皮質では monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の mRNA がOLETF群で発現が亢進したが、食餌制限群では亢進を認めなかった。また、MCP-1の受容体であるケモカイン受容体2 (chemokine receptor type 2, CCR2) の免疫染色は、OLETF群の近位尿細管 (S1領域) で発現が増加したが、食餌制限群では増加しなかった。

本論文は、MetS腎症ではメガリンの機能異常に代表される近位尿細管細胞の形質変化が起こり、そこには脂肪毒性やMCP-1-CCR2系が関与することを示した点に学位論文としての価値を認める。