

	かわむら かずこ
氏 名	川 村 和 子
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第162号
学位授与の日付	平成19年 3月22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	Turbulence of glomerular hemodynamics involved in progressive glomerulosclerosis (進行性糸球体硬化症における腎血行動態への障害について)
論文審査委員	主査 教授 山 本 格 副査 教授 下 條 文 武 副査 教授 追 手 巍

#### 博士論文の要旨

糸球体硬化病変は腎障害の原因に関わらず、障害から免れた残存糸球体に過剰負荷がかかることにより進行すると考えられてきている。我々は抗メサンギウム細胞単クローン抗体投与による糸球体障害の後、片腎摘除による糸球体過剰負荷が加わると、不可逆性糸球体硬化病変が形成されることを報告し、この進行過程に、血管再生機構の不全が関与していると考えてきた。今回、被膜直下に糸球体を直視できる Munich Wistar rat を用い、生体内の微小循環動態を解析できる実時間型レーザー走査顕微鏡で、糸球体障害後の血管再生過程および、糸球体過剰負荷における血行動態への影響について検討した。

5~6週令の Munich Wistar rat を四つのグループに分け、抗メサンギウム細胞単クローン抗体 1.0mg を静注し、30 分後に、右腎摘出を行った群を 1 腎グループ、しない群を 2 腎グループ、腎摘出のみを行った群を腎摘グループ、何も行わなかった群を正常グループとした。尿蛋白測定、血清生化学検査を行い、組織学的検査で硬化指数を評価した。

蛋白尿は、抗体静注 3 日後、1 腎グループ、2 腎グループともに著しく増加したが、14 日後には、ほぼ正常域に低下した。しかし、1 腎グループでは 56 日後から、再び増加し、84 日後では平均 53.6mg/day だった。2 腎グループでは、15.7mg/day、腎摘グループでは 31.2mg/day だった。生化学検査では、84 日後に 1 腎グループで総コレステロール、尿素窒素、クレアチニンが 2 腎グループに比較し有意に高かった。

光学顕微鏡像では、3 日後で微小血管瘤が、14 日後では、メサンギウム増殖が 1 腎グループ、2 腎グループともに認められた。84 日後の光顕像では、1 腎グループでは分節状に硬化が認められ、間質にも細胞浸潤があり、尿細管の萎縮がみられた。2 腎グループでは糸球体はほぼ正常だった。以上より、1 腎グループは腎硬化症に至ったと考えられた。また硬化指数を評価したところ、表層と深層で差は認められず、実時間型レーザー走査顕微鏡での観察が可能と考えられた。

3、7、14、56、84 日後に、左腎を露出し、腎臓表面から糸球体内の血流を実時間型レーザー走査顕微鏡で観察した。血管を観察するため、FITC-dextran を静注し、また、赤血球の動きを観察するため、ラットからあらかじめ採血し洗浄した赤血球を、FITC で標識し、それを静注した。実時間型レーザー走査顕微鏡では 1 秒間に 30 コマの画像が記録可能であり、赤血球の動きをコマ送りにし、血流速度を計測した。

平均血流速度をそれぞれのグループで比較したところ 3 日後では、1 腎グループ、2 腎グループともに微小血管瘤が観察でき、平均血流速度の低下が見られた。7 日後、平均血流速度は上昇したが、まだ正常グループより低下していた。14 日後、平均血流速度は 2 腎グループでは正常グループよりも有意に上昇していたが、1 腎グループでは低下しており、腎摘グループも正常グループより低下していた。56 日後、84 日後では、平均血流速度に有意な差は見られなかったが、硬化に至った糸球体は血流が観察できないためと考えられた。

また、3 日後から 1 腎グループ、2 腎グループともに一つの糸球体内で血管の部位により血流速度が異なるという、血流の不均一性が認められた。不均一性を数値化するため、同一糸球体内で二箇所血流速度を測定し、その 2 つの値の差をとり、統計学的に評価をした。微小血管瘤の認められる 3 日後では、1 腎グループ、2 腎グループともに差が大きいが、7 日後、1 腎グループの方が差は大きかった。14 日後、2 腎グループが正常グループよりもむしろ低くなっているのに比べ、1 腎グループでは差は大きいままであった。ほかに、1 腎グループで血流が一時停止し、その後数十秒後、血流が再開するという、血流速度が変化する糸球体も認められた。

今回の血行動態の観察により、抗体静注後、7～14 日後の血流の不均一性や、血流の停滞などの血流障害が、糸球体硬化に関与していると思われる。この期間に血流を改善することにより、糸球体硬化が予防できる可能性が示唆される。血行動態のリアルタイム解析は、糸球体硬化病変形成機序を明らかにするだけではなく、病変進行の予後診断、薬剤の治療効果判定にも発展していくと思われる。

#### (論文審査の要旨)

本研究では、生体内の微小循環動態を解析できる実時間型レーザー走査顕微鏡で、糸球体障害後の血管再生過程および、糸球体過剰負荷における血行動態への影響について検討した。

被膜直下に糸球体を直視できる Munich Wistar rat を用い、抗メサンギウム細胞単クローン抗体投与後に右腎摘出を行った群を 1 腎グループ、しない群を 2 腎グループとし、抗体静注後 3、7、14、56、84 日後に蛋白尿、組織学的評価を行った。抗体静注 3 日後には両グループともに蛋白尿が増加し 14 日後には軽快したが、84 日後、1 腎グループでは尿蛋白の増加、糸球体硬化がみられ腎硬化症に至った。左腎表面から糸球体内の血流を観察したところ 3 日後、両グループともに平均血流速度は低下し、血流の不均一性が認められた。14 日後、2 腎グループでは血流速度、不均一性は軽快していたが 1 腎グループでは血流速度は低く、不均一性は残存し、血流速度が変化する糸球体も認められた。

以上、糸球体硬化に陥るラットモデルにおいて、血流の不均一性や、血流の停滞などの血流障害が、糸球体硬化病変の形成に関与していることを明らかにした点に、本研究の学位論文としての価値を認める。