



Title	アンジオテンシンⅡによる糸球体濾過値調節におけるメサングウム細胞増殖の病的意義に関する臨床的研究
Author(s)	佐々木, 榮喜
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35069
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・（本籍）	さ さ き えい き 佐々木 榮 喜
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 6 9 5 3 号
学位授与の日付	昭 和 60 年 7 月 4 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	アンジオテンシンⅡによる糸球体濾過値調節におけるメサングウム 細胞増殖の病的意義に関する臨床的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 鎌田 武信 (副査) 教 授 岸本 進 教 授 北村 旦

論 文 内 容 の 要 旨

（目 的）

従来、アンジオテンシンⅡ（AⅡ）は輸入・輸出細動脈収縮を介して糸球体濾過値（GFR）調節を行なうとされていた。しかし最近、1）糸球体メサングウム（M）細胞にもAⅡ受容体が存在し、AⅡによるM細胞の収縮は糸球体毛細血管有効濾過面積減少を介して限外濾過係数低下をきたし、GFRを低下させること、2）AⅡによるGFR低下には細動脈収縮よりも糸球体（M細胞）収縮がより重要な役割を果たすことが明らかとなった。しかしM細胞に関するこれらの報告は全て動物実験より得られた成績で、ヒトにおけるM細胞の機能については全く知られていない。

一方、成人の糸球体腎炎では、M細胞増殖を主病変とする病態が最も多い。そこで本研究では、M細胞増殖の存在によりAⅡによるGFR調節がいかなる影響を受けるかを検討することにより、AⅡのGFR調節に及ぼすヒトM細胞の役割を検討した。

（方法および成績）

内因性および外因性AⅡ負荷試験は共に1日15gの食塩食にてNa-balanceが達成された後に行なわれた。

I. 内因性AⅡ（立位）負荷試験

対象；腎生検にてM増殖性糸球体腎炎（PGN）と確診され、安静臥床時の腎機能、血圧正常、浮腫（－）、尿蛋白1.5g／日以下、投薬を受けていない男性患者10名を対象とし、年令をmatchさせた健康男子8名を対照とした。

方法；2時間の安静臥床後、レニン遊出刺激として知られる立位姿勢を2時間とらせ、内因性AⅡ負

荷試験とした。3日後、同対象者に立位1時間前captopril 100mg経口投与し、アンジオテンシン変換酵素阻害（CEI）下に同様の立位負荷試験を行なった。

成績・考察；GFRの指標としての内因性クレアチニンクリアランス（Ccr）は立位により全例低下したが、PGN患者群のCcr低下率は健常者群のそれに比し有意に高度であった。立位によるAⅡ産生をCEIにより抑制するとPGN患者でみられた立位時GFR高度低下が消失したことから、この現象が内因性AⅡにより惹起された可能性が強く示唆された。そこで次に、立位時と同程度の昇圧をきたす濃度のAⅡを外因性に負荷し、この現象をさらに詳細に検討した。

Ⅱ．外因性AⅡ負荷試験

対象；立位負荷試験と同様の条件を満足し、腎生検にて確診された男性PGN患者13名、男性膜性腎炎（MN）患者5名、男性膜性増殖性腎炎（MCGN）患者4名を対象とし、年齢をmatchさせた健常男子12名を対照とした。

方法；40分間の無処置安静臥床の後、AⅡ（5 ng/kg/min）を40分間持続静注し、後の40分間を再度無処置安静臥床とした。3日後、同PGN患者5名、同健常者7名を対象とし、同様のプロトコールにて非昇圧濃度（0.5 ng/kg/min）のAⅡ負荷を行なった。なお、GFRの指標としてはイヌリンクリアランス、有効腎血漿流量の指標としてはパラアミノ馬尿酸クリアランス（C_{PAH}）を用いた。

成績・考察；立位時と同様、昇圧濃度AⅡの外因性負荷によってもPGN患者群のGFR低下率は健常者群のそれに比し有意に高度であった。

AⅡによる輸入細動脈の収縮は腎灌流圧（平均血圧にはほぼ等しい）上昇に対する筋原性反射であることが報告されている。したがって、昇圧濃度AⅡ負荷時の平均血圧上昇率に両群で差がみられなかったこと、輸入細動脈収縮が起こらないと考えられる非昇圧濃度AⅡ負荷時においてもPGN患者群のGFR低下が健常者群より大であったことは、輸入細動脈の収縮異常がPGN患者におけるGFR高度低下の主因でないことを示唆する成績と考えられる。また、M細胞の収縮が有効な腎血管抵抗にならないとされていることから、非昇圧濃度AⅡ負荷時のC_{PAH}低下率は輸入細動脈収縮の程度を反映すると考えられる。したがって、その低下率に両群で差がみられなかったことは輸出細動脈収縮の程度に両群で差がないことを示唆する成績と考えられる。

本研究ではM細胞増殖の存在以外健常者と差がないと考えられるPGN患者を対象とし、昇圧濃度AⅡ負荷時のGFR高度低下がM増殖のないMN患者では認められず、M細胞増殖をともなうPGN以外の腎炎（MCGN）患者で認められたことから、本現象の主因がM細胞のAⅡ反応性異常にある可能性が強く示唆された。

（総括）

1）PGN患者では内因性（立位）および外因性AⅡ負荷時のGFR低下が健常者より高度であり、この現象はM細胞増殖をともなう腎炎患者に特有の現象と考えられた。

2）この現象の主因はM細胞のAⅡ反応性異常にあると考えられ、ヒトM細胞もAⅡによるGFR低下に関与する可能性が強く示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究は、アンジオテンシンⅡによる糸球体濾過値調節におけるメサンギウム細胞の役割を臨床的に初めて明らかにするとともに、慢性腎炎の中で最も頻度の高いメサンギウム増殖性糸球体腎炎の腎機能低下機序を明らかにした。

今回得られた知見は、同腎炎の進展・増悪機序解明のみならず、その阻止法開発に重要な意義をもつと考えられ、博士論文に充分値するものと考えられる。