

Title	ネフローゼマウス(ICGN系統)におけるネフローゼ症候群の進行に及ぼす食事蛋白の影響
Author(s)	岳, 乗飛
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/40023">http://hdl.handle.net/11094/40023</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

氏名	がく 兼 飛 岳 兼 飛
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 12991 号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科生理系専攻
学位論文名	ネフローゼマウス(ICGN系統)におけるネフローゼ症候群の進行に 及ぼす食事蛋白の影響
論文審査委員	(主査) 教授 野村 大成  (副査) 教授 岡田 正 教授 北村 幸彦

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

近年、成人ネフローゼ症候群において低蛋白食療法が応用されている。しかし、小児では成人と異なり、蛋白制限は発育障害をもたらすことから、この療法は敬遠されがちであり、むしろ発育面を考慮して今なお高蛋白、高カロリー療法が推奨されている。小児のネフローゼ症候群では約20%がステロイド療法に抵抗して腎不全に進行する難治例があり、低蛋白食事療法も考慮されるべきである。しかし、蛋白制限によってどの程度ネフローゼの進行が阻止できるのかについて詳細は明らかにされていない。この一因として、難治性小児ネフローゼ症候群の適当なモデル動物が今まで存在しなかったことが考えられる。

そこでまず適当なモデルを探索し、系統育成および基礎的な臨床病理学的所見を検討した。さらに、このモデルを用いて小児の難治性ネフローゼ症候群における食事蛋白の影響を臨床病理学的に検討した。すなわち、離乳直後のネフローゼ発症マウスに中等度の蛋白制限食および蛋白過剰食を与え、中等度の蛋白制限食の妥当性と中等度の蛋白過剰食の弊害を検討した。さらに重度の蛋白制限食の治療効果と副作用ならびに重度の蛋白過剰食によるネフローゼ症候群の進行を観察した。

#### 【方法ならびに成績】

##### 1. ネフローゼ自然発症マウス系統の育成

国立予防衛生研究所で発見されたネフローゼ発症モデルマウス(ICGN系統)の分与を受け、ネフローゼ発症マウスとICR系統マウスを初代として交配し、系統育成を開始した。蛋白尿を指標として選抜育成、兄妹交配を続けた結果、本疾患モデルの遺伝様式は常染色体性単純劣性遺伝であることを明らかにした。この原因遺伝子を *nep* と命名した。また *nep* 遺伝子ホモの個体は生後直後よりアルブミン尿を排泄することが明らかになり、小児ネフローゼ症候群のモデルになることを確認した。

##### 2. 中等度蛋白制限食および蛋白過剰食投与実験

40%蛋白制限食、標準食および40%蛋白過剰食をICGNマウスに6週間自由摂食させた。体重増加に3群間の有意な差は認められなかった。40%蛋白制限食群の尿アルブミン値は低く、血漿アルブミン値は高かった。40%蛋白過剰食群では尿アルブミン値は有意に増加し、血漿アルブミン値は低かった。血漿総コレステロール値、BUN値および

クレアチニン値は40%蛋白過剰食群では標準食および40%蛋白制限食群に比べ高い値を示した。糸球体硬化、硝子様尿管の出現、尿管の拡張などの変化は40%蛋白制限食群では軽度、標準食群では中等度であったのに対し、40%蛋白過剰食群では重度であった。

### 3. 重度蛋白制限食および蛋白過剰食投与実験

75%蛋白制限食、標準食および100%蛋白過剰食をICGNマウスに3週間自由摂取させた。蛋白制限食群の体重増加は他の2群より有意に抑制された。標準食および蛋白過剰食群では尿中アルブミン濃度は徐々に上昇したが、蛋白制限食群では投与開始後1週目より尿中アルブミンはほぼ消失した。剖検時の血清アルブミン濃度は蛋白制限食群で他の2群より有意に高い値を示した。総コレステロール値およびBUN値は蛋白過剰食群で高値を示し、蛋白制限食群で低値を示した。標準食および蛋白過剰食群では糸球体硬化性病変が観察されたが、蛋白制限食群では軽度であった。この他、蛋白制限食群では肝の脂肪化が認められた。

#### 【総括】

本研究では、小児のネフローゼ症候群食事療法の検討を行った。まずモデル動物を育成し、その遺伝様式ならびに病態を解明した。さらに本モデルを用いて、高蛋白食投与の危険性、蛋白制限の有用性および極度の蛋白制限の副作用を明らかにした。すなわち、離乳直後のICGNマウスにおけるネフローゼの進行は高蛋白食によって促進し、低蛋白食によって抑制される。しかし、標準蛋白食に対する蛋白量40%程度の増減では重篤な発育障害は起こらないことを明らかにした。一方、重度の蛋白制限はアルブミン尿の消失と低アルブミン血症の改善をもたらすものの、副作用として強い発育障害および脂肪肝が招来されることを明らかにした。

本研究の結果から、小児の難治性ネフローゼ症候群においても中等度の蛋白制限を行うことの合理性が示唆された。逆に蛋白補充は病変の進行を助長することから、自重すべきであることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

成人ネフローゼ症候群では低蛋白食療法が進行遅延の目的でよく利用されている。小児では蛋白制限は発育障害をもたらすことから、この療法は用いられず、むしろ発育面を考慮して今なお通常蛋白食または高蛋白食療法が推奨されている。ステロイド剤に抵抗する難治性ネフローゼ症候群においては低蛋白食療法も考慮されるべきと考えられるが、蛋白制限によってどの程度ネフローゼの進行を阻止でき得るのかについての詳細は明らかにされていない。本研究は、ネフローゼ発症モデルマウス（ICGN系統）を用いて小児の難治性ネフローゼ症候群における食事蛋白の影響を臨床病理学的に検討し、その結果、本マウスが示すアルブミン尿排泄および糸球体硬化症は蛋白制限によって抑制され、逆に蛋白過剰負荷によって増悪することを明らかにした。また、蛋白制限による糸球体硬化症の進行の抑制機序として、血小板由来増殖因子-細胞外マトリックス産生系の抑制の可能性を免疫組織学的に示した。本研究において、40%程度の蛋白制限は小児の難治性ネフローゼ症候群モデルにおいて発育障害を引き起こすことなく、糸球体硬化症の進行を抑制できたことから、難治性ネフローゼ症候群の患児においても低蛋白食療法が応用できる可能性が示唆された。逆に蛋白補充は病変の進行を助長する可能性があるため、自重すべきであると考えられる。本研究で得られた成績は小児の難治性ネフローゼ症候群の食事療法に新しい知見を提供するものであり、学位論文に値するものと考えられる。