

Title	Inhibition of myo-inositol transport causes acute renal failure with selective medullary injury in the rat
Author(s)	北村, 洋
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41114
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	北村洋 ^{きたむらひろし}
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 14120 号
学位授与年月日	平成 10 年 9 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Inhibition of myo-inositol transport causes acute renal failure with selective medullary injury in the rat (ヘンレの太い上行脚におけるミオイノシトールの重要性—ミオイノシトール競合阻害薬による検討—)
論文審査委員	(主査) 教授 堀 正二 (副査) 教授 遠山 正彌 教授 安東 明夫

論文内容の要旨

【背景および目的】

腎髄質は生体内で最も大きく浸透圧が変動し極端な高浸透圧にさらされる部位である。この部位にある細胞は高浸透圧環境に適応するためオスモライトと呼ばれる数種の有機物質を細胞内に蓄積することにより細胞内外の浸透圧バランスを保つことが知られている。ミオイノシトールは哺乳類の腎髄質で同定された主要なオスモライトの一つで、Na 依存性の輸送体 (sodium-dependent myo-inositol transporter: SMIT) により細胞内に蓄積される。in situ hybridization 法を用いた検討により、高浸透圧環境下にある腎集合管においては推定される浸透圧勾配に沿った SMIT の発現を認めたが、ほぼ正常浸透圧下にあると考えられる皮質および髄質外層部のヘンレの太い上行脚にも強い発現がみられ、同部位における SMIT の重要性が示唆された。腎におけるミオイノシトールの役割を明らかにするため、ミオイノシトール輸送の阻害薬を生体内に投与し、その影響を検討した。

【方法】

1. ミオイノシトール競合阻害薬投与による影響：ミオイノシトールのアナログで、ミオイノシトール輸送の競合阻害薬である methylene-myo-inositol (MMI) 50-80 mg/kg をラット腹腔内に投与し血液データおよび組織変化を経時的に観察した。尿細管障害部位を明らかにするため、ヘンレ上行脚のマーカーである Tamm-Horsfall protein (THP) の局在を酵素抗体法にて同定し、障害部位と比較した。
2. NaCl 負荷による影響：MMI による腎障害が NaCl 負荷により増悪するかどうかを検討するために、MMI と同時に高張 NaCl 液 (3M) 0.5 ml/100 g を投与し、腎臓に対する影響を検討した。
3. オスモライト投与による効果：MMI による腎障害がミオイノシトール投与により抑制されるかどうかを検討するために、MMI の10倍量のミオイノシトールを MMI と同時に投与し、その防御作用について検討を行った。さらに、ミオイノシトールとともにヘンレ上行脚のオスモライトと考えられるベタインを投与し、MMI による腎障害に対する影響を検討した。

【成績】

1. MMI 投与による影響：

1) MMI 投与により急激な尿素窒素，クレアチニンの上昇を認め，急性腎不全を惹起した。80 mg/kg の MMI 投与では48時間後までに全てのラットが死亡した。

2) 死亡ラットの腎臓には髄質外層部に沿った白い線状の壊死所見を認めたが，脳，心，肺，肝などの他臓器には異常を認めなかった。

3) 投与12時間後の組織では髄質外層を中心に強い尿細管変性を認めた。皮質尿細管にも一部変性を認めたが髄質内層の組織変化は認められなかった。

4) 強い変性を認めた髄質外層の尿細管は THP 陽性であることから，主としてヘンレ上行脚が障害をうけることが明らかとなった。

2. NaCl 負荷による影響：NaCl の同時投与により MMI による尿細管変性が増悪した。これは，NaCl 負荷により局所の浸透圧が上昇し，オスモライトの必要量が増加するためと考えられた。

3. ミオイノシトール投与による効果：MMI による急性腎不全はミオイノシトール投与により予防され，ラットの生存率は劇的に改善した。組織上も，ミオイノシトールの投与により MMI による尿細管変性はほぼ完全に抑制された。これらのことから MMI による細胞障害がミオイノシトールの欠乏に起因することが示唆された。

ヘンレ上行脚におけるもう一つのオスモライトであるベタインの同時投与によっても改善効果が認められた。

【総括】

生体への MMI 投与によりミオイノシトール輸送を阻害すると，腎においてはヘンレ上行脚を中心に強い尿細管変性を認め，急性腎不全を来した。MMI による尿細管障害はオスモライト（ミオイノシトールおよびベタイン）の同時投与により抑制された。

以上の結果よりヘンレ上行脚においてミオイノシトールがオスモライトとして重要な働きを持つことが示唆され，この部位の細胞が高浸透圧ストレスにさらされていると推定された。同部位は虚血性腎障害や薬剤性腎障害時にもっとも強く影響を受ける部位であるが，その原因の一つが高浸透圧ストレスによるものと推定される。本研究はこのような腎障害時の病態解明，治療戦略に新たな方向性を与えるもので臨床的にもきわめて意義深いものである。

論文審査の結果の要旨

本研究により，ミオイノシトール輸送体 (SMIT) がヘンレの太い上行脚の生理的機能の維持に重要であることが示された。また同部位においてミオイノシトールがオスモライトとして重要な働きを持つことが示唆され，この部位の細胞が高浸透圧ストレスにさらされていることが推定された。同部位は虚血性腎障害や薬剤性腎障害時にもっとも強く影響を受ける部位であるが，その原因あるいは増悪因子の一つが高浸透圧ストレスによるものと推定される。本研究はこのような腎障害時の病態解明，治療戦略に新たな方向性を与えるもので臨床的にもきわめて意義深いものであり，学位の授与に値するものと考えられる。