The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Advanced Glomerulosclerosis Is Reversible in Nephrotic Mice
Author(s)	水野, 洋子
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43711
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

【116】

氏　　名	水野洋子（みずの ようこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　16913　号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学　位　論　文　名	Advanced Glomerulosclerosis Is Reversible in Nephrotic Mice. （慢性腎不全自然発症マウスを用いた糸球体硬化症の可逆性に関する病理学的研究）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　田村　進一 （副査） 教　授　宮崎　純一　　教　授　堀　　正二

論文内容の要旨

【目的】

慢性腎不全はネフロン実質構造の破壊と腎機能喪失に基づく非可逆的な病態を指す。病理組織学的には糸球体傷害、尿細管萎縮、間質線維化に特徴付けられる。とりわけ慢性的な糸球体傷害の共通終末像である糸球体硬化症は尿細管萎縮や間質線維化の進行と密接に関わることから、慢性腎不全の予後を決定する重要因子と考えられている。糸球体硬化症の進行にはメサンギウム細胞の活性化、筋線維芽細胞への形質転換が重要とされる。筋線維芽細胞はフィブロネクチンなどの細胞外マトリックスを過剰に産生して糸球体に硬化病変をもたらすが、筋線維芽細胞は最終分化型の細胞であることから、この変化は非可逆的であると考えられて来た。今回、糸球体硬化症の進展に過剰濾過ストレスが関与するとの仮説の元に硬化病変の可逆性を慢性腎不全のモデルを用いて検証した。

【方法ならびに成績】

慢性腎症のモデルとして進行性ネフローゼ症候群のモデルであるICGNマウスを用い、糸球体傷害の自然経過を追跡した。その結果、ネフローゼ発症個体（ホモ）の腎糸球体では生後1.5週目より筋線維芽細胞のマーカーであるa-SMA陽性を示す細胞が多数出現した。生後6週目には糸球体の大部分を筋線維芽細胞が占有し、代表的な細胞外マトリックスの1つであるフィブロネクチンの過剰沈着も観察された。このような所見に一致して過剰濾過ストレスを反映する糸球体肥大も観察された。このことから、ICGNマウスのホモ個体はその発育に一致して糸球体硬化症を迅速かつ安定して発症することが明らかとなった。そこでこのモデルに濾過ストレスを解除することで知られている片側尿管結紮を行い、糸球体硬化症の進行における過剰濾過の意義を検討した。その結果、尿管結紮後に糸球体肥大の抑制に一致して筋線維芽細胞は消失した。この過程でアポトーシスがa-SMA陽性細胞、即ち、筋線維芽細胞に多数認められた。この結果、フィブロネクチンの沈着で見た糸球体硬化症の程度は尿管結紮前と比較しても著しく軽減していることが明らかとなった。

【総括】

今回の検討により多くの慢性腎症に共通する終末病態としての糸球体硬化症はある種の条件では改善されることが初めて立証された。同時にこの結果は糸球体硬化症の成因としての糸球体高血圧／過剰濾過の重要性を強く支持して

おり、形質転換後の（メサンギウム細胞由来）筋線維芽細胞と硬化病変の維持には濾過ストレスが必須であることを示唆している。このような筋線維芽細胞は慢性傷害が除外された条件ではアポトーシスを介して生体から除去されると考えられる。慢性腎不全の治療において糸球体硬化症の抑制および改善は大きな標的と考えられるが、本研究はこのような治療法の確立に向けて糸球体硬化症の可逆性を初めて実証した点で重要な意義を持つと考えられる。

論文審査の結果の要旨

慢性腎不全はネフロン実質構造の破壊と腎機能喪失に基づく非可逆的な病態をさす。病理組織学的には糸球体傷害、尿細管萎縮、間質線維化に特徴づけられる。とりわけ慢性的な糸球体傷害の共通終末像である糸球体硬化は尿細管萎縮や間質線維化の進行と密接に関わることから、慢性腎不全の予後を決定する主要因子と考えられている。糸球体硬化症の進行にはメサンギウム細胞の活性化、筋線維芽細胞への形質転換が重要とされる。筋線維芽細胞はフィブロネクチンなどの細胞外マトリックスを過剰に産生して糸球体に硬化を病変をもたらすが、筋線維芽細胞は最終分化型の細胞であることから、この変化は非可逆的であると考えられてきた。

本研究では糸球体硬化症の進展に過剰濾過ストレスが関与するとの仮説のもとに硬化病変の可逆性を慢性腎不全のモデルであるICGNマウスを用いて検証した。その結果、多くの慢性腎症に共通する終末病態としての糸球体硬化症はある種の条件では緩和されることを以下にのべる動物実験から明らかにした。すなわち、ICGNマウスの糸球体硬化では糸球体の過剰濾過に一致して硬化病変が急速に進行する。さらに尿管結紮によって過剰濾過を阻止すると、糸球体における細胞外マトリックスの減少とともに筋線維芽細胞がアポトーシスを介して糸球体組織から除去される。

慢性腎不全の治療において糸球体硬化症の抑制および改善は大きな標的と考えられるが、本研究はこのような治療法の確立に向けて糸球体硬化症の可逆性を初めて実証した点で高いオリジナリティーを有し、博士（医学）の学位に値するものと考える。