

氏 名	くさ の ひとし 草 野 仁
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2513 号
学位授与の日付	平 成 14 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Heminephrectomy causes the progression of glomerulosclerosis and apoptosis in high IgA strain ddY mice (高 IgA 血症 ddY マウスにおける片腎摘出の病変修飾効果に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 尾 一 和 教 授 小 川 修 教 授 千 葉 勉

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】IgA 腎症は慢性腎炎の中で最も多い疾患で緩徐に進行するものから急速に悪化するものまで様々な病型があり、また20年の経過で約30%が末期腎不全になるとも言われている。その病態進行の指標として糸球体硬化があり、その進行にはネフロン単位の減少による過剰濾過が影響を与えることが示唆されている。ところが最近の *in vivo* 実験から、この病態修飾効果には遺伝的背景の相違、すなわち系統の相違が影響を与えていることが指摘されてきた。高 IgA 血症 ddY(HIGA) マウスは、若齢より高 IgA 血症を呈し、IgA 沈着を伴ったメサンギウム硬化性病変が加齢とともに増強するなど、ヒト IgA 腎症モデルとして有用なマウスとされている。しかし、本マウスの特徴の一つであるメサンギウム硬化性病変は、緩徐に進行するために完全硬化が起こりにくく予後も比較的良好である。本研究において、HIGA マウスの片腎摘出施行による腎糸球体の病態修飾の観察から、IgA 腎症における糸球体硬化進行のメカニズムの考察がなされた。

【方法】5 週令 HIGA マウスの左腎摘出 (Nx 群) により、偽手術群 (S 群) と共に40週令まで飼育後、両群間における生理・病理学的検討がなされた。糸球体病変については光顕的検討とともに、免疫グロブリン沈着度、TGF- β および各種マトリックス蛋白発現度、PCNA および TUNEL 陽性細胞数が計測された。また、電顕にてアポトーシスの存在が観察された。さらに、腎皮質より抽出した RNA を用いて、Northern blot 法にて TGF- β および各種マトリックス蛋白が、また、RT-PCR 法にてレニン・アンギオテンシン系 (RAS) の関与がそれぞれ検討された。

【結果】両群間には血圧や血清免疫グロブリン値に有意差は認められなかったが、Nx 群では組織学的に明らかな糸球体サイズの増加、マトリックスの増生、細胞数の減少、免疫グロブリン沈着の増加、TGF- β および各種マトリックス発現の増大が認められた。また、PCNA 陽性細胞の減少と TUNEL 陽性細胞の増加が見られ、電顕上でもアポトーシスが確認された。mRNA 発現は、各種マトリックス蛋白において増加が見られたが、TGF- β は両群で差はなかった。また、アンギオテンシン変換酵素の mRNA レベルでの亢進が確認された。

【考案】本モデルの検討から、ネフロン減少による過剰濾過が糸球体自身の伸展を生じ、これが腎皮質内のアンギオテンシン変換酵素をさらに高めることにより RAS を亢進させ、TGF- β 発現亢進を経てマトリックス増生を生じるという過剰濾過説が支持された。また、免疫グロブリンの糸球体沈着の増加は、免疫グロブリンによる RAS の誘導を示唆するこれまでの報告とも併せ、IgA 腎症には従来支持されていたネフロン減少による硬化進展機序とは別の免疫学的機序があることが考えられた。さらに、アポトーシスに伴う細胞数の減少が同時に確認されたことは、マトリックス増生、特にコラーゲンタイプ I の増加という環境がアポトーシスを誘導するといった最近の知見とも一致する。このアポトーシスが糸球体完全硬化へと更に進めることが考えられた。以上から、本研究において IgA 腎症における血行力学的見地からの糸球体硬化機序の一端が明らかにされた。

論文審査の結果の要旨

IgA 腎症の病態進行の指標として糸球体硬化があり、その進行にはネフロン単位の減少による過剰濾過が影響を与えることが知られている。ところが最近の *in vivo* 実験から、この病態修飾効果には遺伝的背景の相違、すなわち系統の相違が影響を与えていることが指摘されてきた。そこで申請者らは、今回、純系 IgA 腎症モデルである高 IgA 血症 ddY マウス (HIGA マウス) に片腎摘出を施行することにより、ネフロン減少による過剰濾過が IgA 腎症に与える病態修飾とそのメカニズムの検討を行なった。

片腎摘出により、血圧や血清免疫グロブリン値に影響を与えることなく、糸球体のサイズの増加、マトリックスの増生、細胞数の減少、免疫グロブリン沈着の増加、TGF- β および各種マトリックス発現の増大、糸球体内の PCNA 陽性細胞の減少が見られた。さらに TUNEL 陽性細胞の増加が見られ、電顕上でもアポトーシスが確認された。また、アンギオテンシン変換酵素の mRNA レベルでの亢進が確認された。以上から、IgA 腎症における血行力学的見地からの糸球体硬化の進行、免疫グロブリン沈着増加およびアポトーシスによる病態修飾と、腎組織レニンアンギオテンシン系の関与が示唆された。

以上の研究は IgA 腎症の病態進行の解明に貢献し、その治療に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年3月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。