

代償性肥大腎における初期の微細構造 とくに近位尿細管細胞について

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

福 田 和 男

EARLY ALTERATIONS OF THE FINE STRUCTURE OF PROXIMAL TUBULI IN RAT KIDNEYS AFTER UNILATERAL NEPHRECTOMY

Kazuo FUKUDA

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan

(Director: Prof. J. Sakatoku, M. D.)

It is noted that unilateral nephrectomy in rats is followed by compensatory hypertrophy in the remaining kidney. In this paper, changes were observed for 24 hours following unilateral nephrectomy using light and electron microscopes.

The diameter of the proximal tubules increased beginning 3 hours after operation. However, cellular changes and cell division in these tubuli were not clearly observed.

The fine structural alterations in the proximal tubuli were: 1) an increase in the number of cytoplasmic ribosomes, 2) an increase in the number and dilatation of the endoplasmic reticula, 3) an increase in the number of droplets and small vesicles, increase in the number of mitochondria.

These observations in hypertrophic cells suggest that the proximal tubular cells absorbed a large volume of glomerular filtrate promptly after the contralateral nephrectomy.

It is assumed that the functional and anatomical hypertrophy or enlargement of the remaining kidney is caused by the functional load increase caused by the nephrectomy.

はじめに

偏腎摘除後ヒトや動物の残腎に形態的、機能的に代償性肥大の生じる事実は古くより知られている^{1,2)}。その成因については現在まで明らかにされていないが work load, hormonal effect, vascular change など諸説がとらえられてきたが、いまだに意見の一致をみない。

腎尿細管上皮の機能は多彩であるがおもな機能は糸球体より濾過された原尿の約80%を再吸収することであろう³⁾。偏腎摘除後残腎は全部の尿生成をおこなうこととなり機能的な負荷を生じる。この残腎の生理的な変化はただちに残腎の腎血流量の増加をもたらす^{4,5)}。そして細胞内を通過する物質の量の増加は細胞小器官の形態的な変化をも惹き起こすことが容易に

想像されよう。

著者は偏腎摘除後、早期において残腎にみられる変化とくに近位尿細管の所見を主として電子顕微鏡的に検討を加えたのでここに発表する。

実験方法

体重100～200gのウィスター系雄性ラットを使用した。腎摘除術は左腰部斜切開にておこない麻酔はすべてエーテルを使用した。対照には sham-operation を施行した。残腎の摘出は30分、1、3、6、12、24時間後におこない、腎組織の光学顕微鏡と電子顕微鏡用の試料を次のように作成した。

1. 光学顕微鏡用標本作成

摘出腎組織に対しホルマリン固定をおこないHE染色をおこなった。

2. 電子顕微鏡用標本作成

摘出腎組織は約 1 mm 立方の小片としカコジル酸緩衝液を用いて 2% グルタルアルデヒド、1% オスミック酸にて二重固定をおこない、アルコール系列にて脱水、エポン 812 に包埋した。

超薄切片は酢酸ウラニール、クエン酸鉛にて二重染色をおこない標本を作成、検鏡撮影には JEM 100B 電子顕微鏡を使用した。

実 験 成 績

1. 光学顕微鏡的検索

対照腎では円形、あるいは楕円形の尿管細胞の断面が密に存在する。円柱状またはさいころ状細胞が管腔を形成し周囲は基底膜が存在する。分裂像はほとんどみられない。腎摘除後 3 時間を経た組織は管腔はほぼ全体にわたって（ヘンレ係蹄、遠位尿管も含めて）拡張を認め、時間の経過とともに著明になっている。細胞自体の形態的な変化は認められない (Fig. 1~3)。

2. 電子顕微鏡的検索

正常（対照）ラット腎の微細構造の見解については現在ほぼ一致している。

著者の成績においても、ほぼ同じような成績が得られ、その主要所見はつぎのごとくである。

近位尿管は単層の円柱上皮が管腔をとり囲んでおり細胞自由表面に多数の microvilli が認められ、その下部には吸収を思わせる dense な microbody や小空胞がみられ apical cell component を構成している。mitochondria は円形、楕円形、長棒形を呈し、核近傍には小管状の小胞体が mitochondria をとり囲むように散在する。基底膜には interdigitation がみられる。これらの構造は腎近位尿管細胞の機能的な構造上の特徴をしめしているといえよう (Fig. 4)。

腎摘除後 3 時間には ribosome が増加し、細胞自由表面下に rough endoplasmic reticulum が増加し mitochondria をとり囲むように配列している。基底部にも同様の所見がみられ、rER と mitochondria の密接な関係が想像される (Fig. 5, 6)。

6 時間後には ribosome の増加は著明となり、細胞自由表面下に vesicle, droplet の増加がある。小胞体は一部に小管状構造より小胞状構造に変化したものもある (Fig. 7)。

12 時間以後では小胞体の変化が著明で smooth endoplasmic reticulum, rER とともに大小の小胞状構造をもち、なかに dense な物質を有するものもある。やや拡張した Golgi 装置もみられる。ribosome の増加も著しく polysome を形成している。mitochondria は

やや小形となり数の増加を認める (Fig. 8~12)。

以上代償性肥大の起こっている腎近位尿管細胞の形態的な変化を要約すると、1) 早期の ribosome の増加、2) 小胞体の増加および拡張、3) droplet, vesicle の増加、4) mitochondria の増加などが特徴的である。

考 察

偏腎摘除後に起こる代償性腎肥大について、残存腎の機能に関する研究は血中含窒素物質の測定、血清クレアチニンの測定、クレアチニンクリアランステスト、パラアミノ馬尿酸クリアランステスト、残腎の GFR, RBF の測定、腎の血管形態の変化などにより追求されてきた。これらの研究によれば C_{Cr} は摘除前の 70.5%, C_{PHA} は 70.2% 増加するといわれ⁹⁾、残腎は早期に 40% 前後の機能の代償を果していることになる。Krohn ら¹⁰⁾ はイヌを用いて残腎の RBF を測定し、術直後より RBF は 27~33% の増加を認めているし、小金丸⁹⁾ も追試をおこない 20 分後には平均 20% の RBF の増加を認め残存腎の血流量の増加する事実を認めている。

腎近位尿管の機能は糸球体で濾過された原尿の再吸収がその主たる役割となっており原尿の約 80% を再吸収するといわれている。腎摘除後の生理的な変化は残存腎において吸収がより盛んにおこなわれているであろうことは容易に想像される。吸収細胞としての腎近位尿管細胞はこの特異な機能を果たするために特異な合理的な構造を有している。単層の円柱上皮は内腔に面した細胞自由表面には無数の microvilli が密生しており、基底側は基底膜を介し毛細管およびリンパ管と接しており、基底膜には深い interdigitation がある。このことは吸収すべき物質との接触面の拡張と、active または passive に輸送された物質の放出面の拡大をしめす細胞表面の分化であろう¹¹⁾。

術後 3 時間にすでに観察された ribosome の増加は細胞内で蛋白の合成が盛んにおこなわれることをしめし、その蛋白は細胞内で消費されると考えられている。他の報告でも術後 3~5 時間のうちに、RNA、蛋白の増加がみられるとしている¹²⁾。細胞自由表面下にみられる droplet や vesicle の増加は自由表面での活発な物質吸収を物語っている。小胞体系はきわめて雑多な細胞機能に関与していると考えられているが、1) 細胞内外の物質交換、細胞内物質の輸送、2) 小胞腔内への物質の分離、蓄積、3) 蛋白の合成などである⁹⁾。そして小胞体の形態は管状、小胞状、嚢状などを呈しているが、別々に存在するものではなく、また中間型があって相互に移行しうるものであると考えら

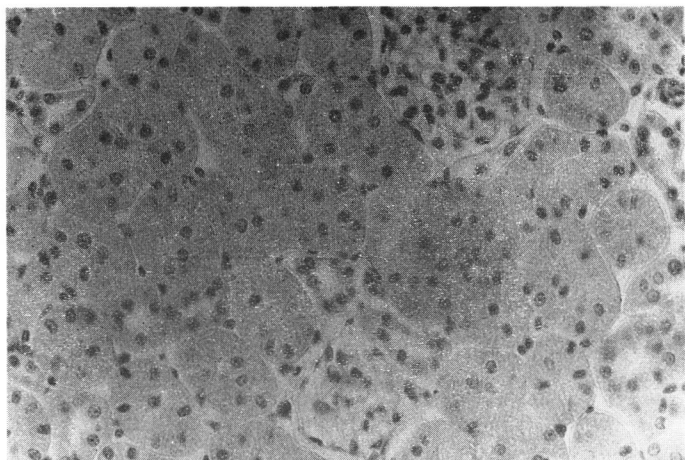


Fig. 1. 対照腎皮質：糸球体を取り囲む，腎尿細管の断面が密に存在する．管腔は狭く細胞分裂像はない． $\times 200$

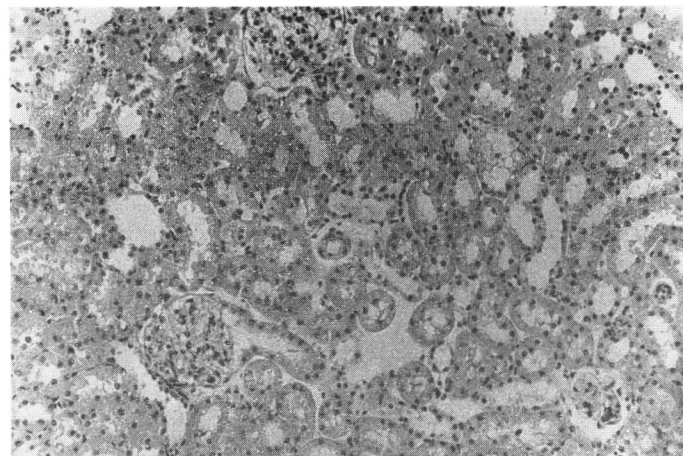


Fig. 2. 偏腎摘除後3時間：尿細管腔は拡張し，細胞は平坦化している．直径は増加している． $\times 100$

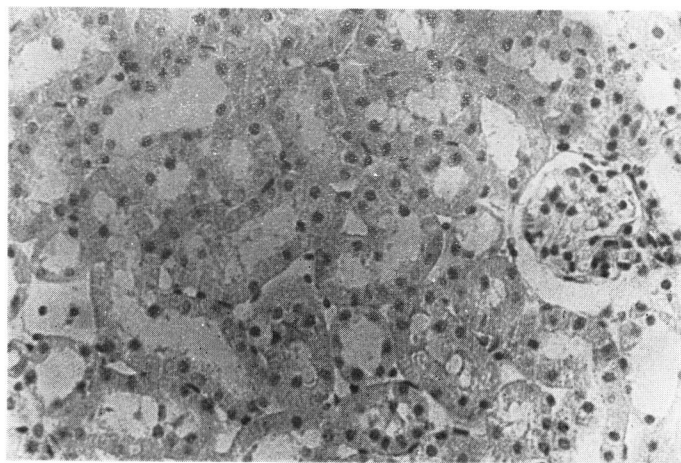


Fig. 3. 偏腎摘除後6時間：尿細管腔は近位，遠位ともに拡張が著しい． $\times 200$

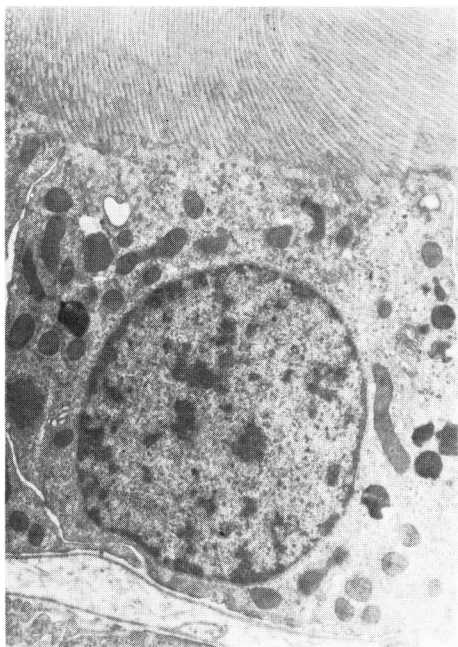


Fig. 4. 対照腎近位尿細管細胞：自由表面に多数の microvilli が存在し、管腔内に凸出している。表面下に dense material を含んだ microbody が認められる。mitochondria は不規則に配列し、小胞体は小管状を呈し、mitochondria をとり囲むように存在する。×4,800

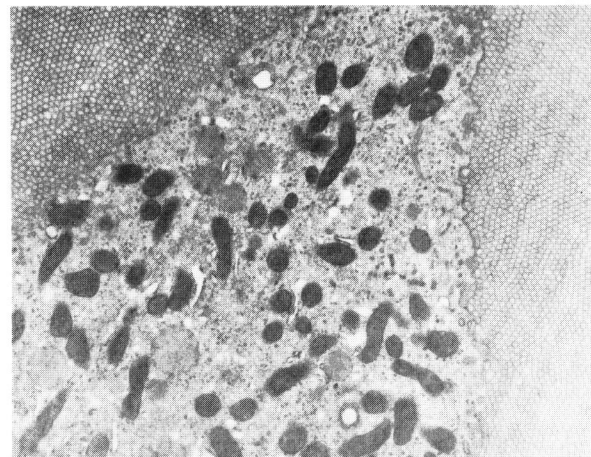


Fig. 5. 偏腎摘除後3時間目：リボゾームの増加と mitochondria の小型化。数の増加が認められる。×4,800



Fig. 6. 偏腎摘除後3時間目：近位尿細管基底部に近く、リボゾームは増加し、ロゼットを形成しており、rERは mitochondria をとり囲むように配列している。ゴルジ装置には変化がみられない。×12,000

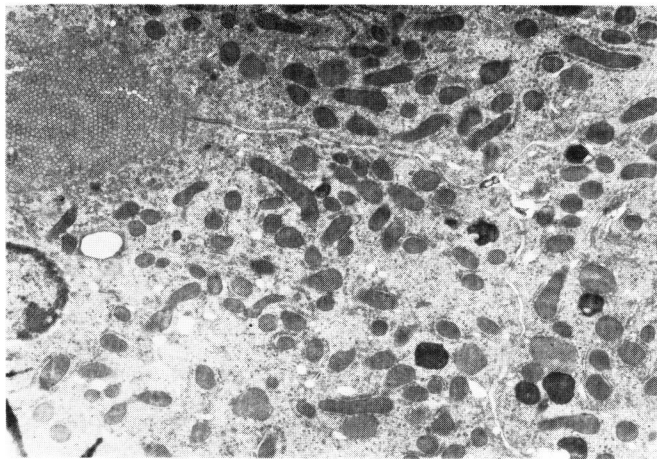


Fig. 7. 偏腎摘除後6時間：自由表面下に doraplet が増加し、小胞体は一部に小管状より小胞状に変化したものが認められる。×4,800

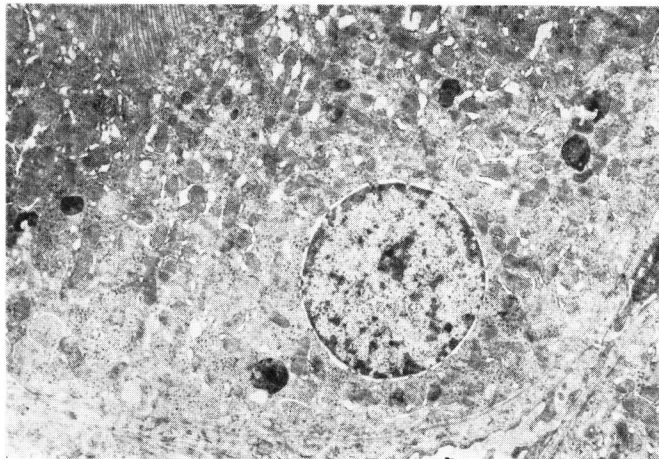


Fig. 9. 偏腎摘除後12時間：小胞体は小管状構造より、小胞状に移行している。ライソゾームが散見される。×3,600

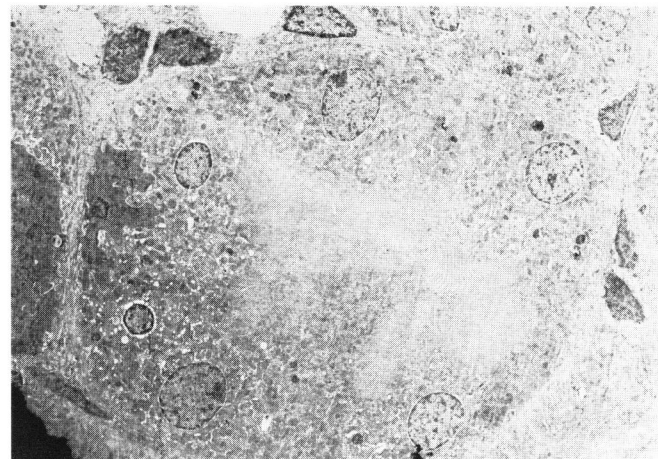


Fig. 8. 偏腎摘除後12時間：近位尿細管細胞横断面。×1,200

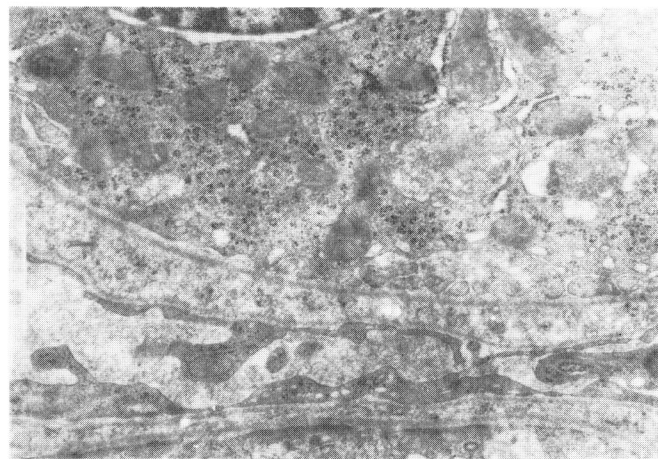


Fig. 10. 偏腎摘除後12時間：近位尿細管基底部に近く、増加したリボゾームは polysome を形成し、dense な無構造の物質を入れたライソゾームと考えられるものが認められる。×12,000

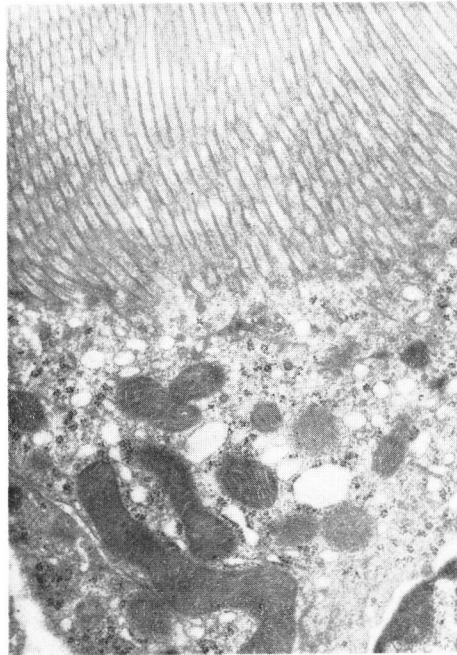


Fig. 11. 偏腎摘除後24時間目：形態的には12時間目のものと酷似している， $\times 12,000$

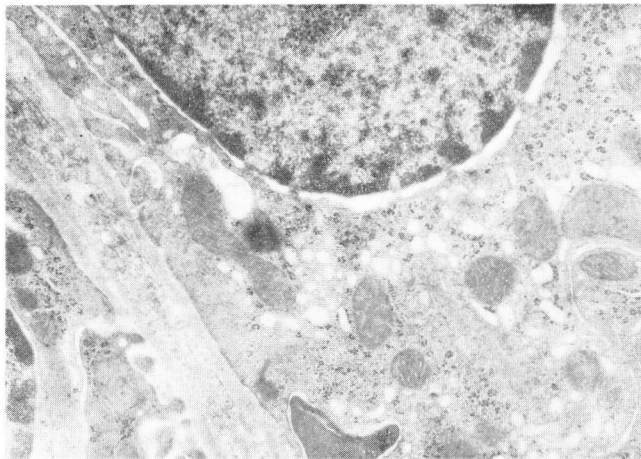


Fig. 12. 偏腎摘除後24時間目：近位尿管基底部近傍， $\times 12,000$

れている。つまり小胞体は一定不変の形態を有するものではなく、細胞の機能状態、栄養状態により変化するもので、相互に転換し合って一つの系をつくると考えられており、reversible microsome system と呼び、小胞体の形態の変化する事実の重要性を指摘している⁹⁾。肥大腎の近位尿管細胞にみられた小胞体系の著明な拡張は細胞内物質の輸送および代謝が旺盛におこなわれていると考えられる一つの所見であろう。蛋白、炭水化物は腎近位尿管では pinocytosis により細胞内にとり込まれ、小胞体系を介して細胞基質を通

過し、最後に細胞外に能動輸送される¹⁰⁾。mitochondria の数の増加は、あるいはこの過程にエネルギーを供給しているものと想像される。水分、電解質などの低分子物質の細胞内への吸収、また細胞内通過を形態的な変化として把握することはこんにちまで定説はない。しかし一部に小胞体系を介し能動輸送がなされているとする説もある¹⁰⁾。いずれにしても代償性肥大腎の近位尿管細胞の細胞小器官の変化は蛋白合成、再吸収の旺盛なことを暗示する。またこれらの形態的な変化は増殖の盛んな細胞に共通の所見であり、ある

いは mitotic activity の旺盛なことの証左であるとする考え方もあるが¹¹⁾、著者の実験では mitosis はほとんどみられず、腎尿管細胞のごとく高度に分化した細胞が簡単に細胞分裂を引き起こすとは考えられない。

Anderson¹¹⁾ は腎摘除後96時間までの微細構造について観察し、小胞体系、ribosome などに関しては著者と同様の所見を記載し、その他 mitochondria の数の減少、不鮮明化、cilia の出現、基底膜の平坦化などを観察したと述べ、それらは細胞の dedifferentiation と考えられる所見で細胞が mitotic activity を獲得した可能性をしめす一つの所見ではないかと述べ、代償性肥大に関して hyperplasia がその役割の一部を受けもつ可能性を暗示している。

代償性肥大の成因に関しては数多くの報告がなされてきた。その一つに体液性因子説がある¹²⁻¹⁴⁾。Braun-Menéndez ら¹²⁾の想像した renotropin のような腎に特殊にはたらく体液性物質の存在が考えられるとする説である。興味ある仮説であるが、そのような物質の実験的証明はなされていない。

他の一つは functioning load¹⁵⁻¹⁸⁾ を代償性肥大の起こる主因となす説である。Krohn ら¹⁵⁾はイヌで、小金丸¹⁶⁾ は家兎を用いて 偏腎摘除直後より残腎の RBF の変化を測定し20~38%の RBF の増加を認めている。また小金丸は microangiography を用い腎内血管の延長および拡張を認め、Cavina ら²⁰⁾はイヌで偏腎摘除後の血管径を renal angiography にて計測し腎血管径はあきらかに拡張していると述べている。

これらの説では腎血流量の増加による work load が代償性肥大の主因になると考えている。

光顕的に観察された腎尿管の拡張はあきらかに管腔内を通過する尿量の増大をしめすものであり、これらの説を説明するのに適している。また電顕的に観察された細胞形質内における細胞小器官の変化も work load 説を支持する所見であるといえよう。

結 語

代償性肥大腎の近位尿管細胞にみられた早期の微細構造の変化についてラットを用いて観察した。早期より ribosome の増加、小胞体の増加および小胞状変化を主として観察したほか、mitochondria, droplet, vesicle の増加が観察された。この時期までには、2核または多核細胞は認められなかった。

この時期までに観察された所見からは肥大は hyperplasia というよりは work load がその主役を演じているように思われる。

稿を終るにあたり、終始ご懇篤なご指導ならびにご校閲を賜った恩師酒徳治三郎教授に深謝致します。また本研究に関してご協力ご鞭撻いただきました本学第一病理学教室内野文弥教授に感謝致します。

本論の要旨は1974年3月、第62回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Simon, G: Chirurgie der Niere, Part I Ferdinand Enke, Erlangen 1871, cited by 19)
- 2) Ribbert, H: Arch. pathol. Anat. Physiol., **53**: 141, 1871 cited by 19)
- 3) Smith, H. W.: The Kidney. Structure and function in health and disease. Oxford University Press, New York.
- 4) Krohn, A. G. et al: Compensatory renal hypertrophy. The role of immediate vascular changes in its production. J. Urol., **103**: 564, 1970.
- 5) 小金丸恒夫: 代償性肥大腎における腎内血管の形態学的検討: 泌尿紀要, **18**: 871, 1972.
- 6) Krohn, A. G., Ogden, D. A. & Holmes, J. H.: Renal function in 29 healthy adults before and after nephrectomy. J. A. M. A., **196**: 110, 1966.
- 7) Fawcett, D. W.: Physiologically significant specializations of the cell surface. Circulation, **26**: 1105, 1962.
- 8) 渡辺陽之助: 小胞体の形態学, 蛋白質・核酸・酵素, **8**, 1963.
- 9) 田代 裕: Microsome (Endoplasmic reticulum) の高分子構造, 細胞化学シンポジウム, **6**: 121, 1957.
- 10) 細胞学大系第7巻, 吸収細胞編, 朝倉書店, 1971.
- 11) Anderson, W. A.: The fine structure of compensatory growth in the rat kidney after unilateral nephrectomy. Am. J. Anat., **121**: 217, 1967.
- 12) Braun-Menéndez et al.: Rev. Soc. Arg. Biol., **23**: 21, 1947. cited by 16)
- 13) Lowenstein, L. M. & Stern, A.: Serum factor in renal compensatory hyperplasia. Science, **142**: 1479, 1963.
- 14) Ogawa, K. & Nowinsky, W. W.: Mitosis stimulating factor in serum of unilaterally nephrectomized rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **99**: 350, 1958.
- 15) Arataki, M.: Am. J. Anat., **36**: 437, 1926, cited by 13)

- 16) Diker, S. E. & Shirley D. G.: Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J. Physiol.*, **219**: 507, 1971.
- 17) Lin, C. & Overman, R. R.: Effect of uninephrectomy on kidney weight and renal function in the dog. *J. Urol.* **100**: 215, 1968.
- 18) Rous, S. M. & Wakin, K. G.: Kidney function before, during and after compensatory hypertrophy. *J. Urol.*, **98**: 30, 1967.
- 19) Nowinsky, W. W. & Goss, R. J.: Compensatory renal hypertrophy. Academic Press, New York and London, 1969.
- 20) Cavina, C. et al.: Arteriographic changes in compensatory renal hypertrophy. An experimental study in dogs. *Am. J. Roentgenol.*, **113**: 468, 1971.

(1976年4月19日受付)