

氏 名 ^{なが}永 ^の野 ^{のぶ}伸 ^お郎
 学位(専攻分野) 博 士 (農 学)
 学 位 記 番 号 論 農 博 第 2203 号
 学位授与の日付 平 成 10 年 9 月 24 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
 学 位 論 文 題 目 腎不全病態モデル動物の確立とその有用性に関する研究

(主査)

論文調査委員 教授 宮 本 元 教授 佐々木義之 教授 矢野秀雄

論 文 内 容 の 要 旨

腎臓は、解剖学的にも生理学的にも多様性の高い臓器であり、それゆえ、複雑な病因、病態を呈するヒトの腎疾患を外挿するうえで、適切なモデル動物が存在するとは言い難い。本研究は、異なる発症機序を有する多岐の病因、病態を呈する複数の腎不全モデル動物の確立および病態生理の解明を目的として実施したものである。本論文の内容は以下のように要約される。

第1章では、腎臓の解剖学および生理学的機能と腎不全の病態、治療の現状を紹介し、本論文における研究の目的および意義について述べている。

第2章では、ラットへのゲンタマイシン17日間連日皮下投与により、近位尿細管細胞壊死を伴う高窒素血症を呈する腎不全モデルの血液学的指標に関する経時変化を検討している。本モデルは、血清エリスロポエチン (EPO) 値の低下、溶血の亢進など、ヒトの慢性腎不全に認められる貧血発症機序をよく満足する、簡便で有用な腎性貧血モデル動物であること、さらに、遺伝子組換えヒト型EPOの補充によく反応し、貧血症状が改善することを示している。

第3章では、成人型遺伝性嚢胞腎マウス (DBA/2 FG-pcy) において、両腎の無数の嚢胞形成に伴った高窒素血症下で、赤血球脆弱性の亢進、血清EPO値の軽度上昇 (相対的低値) および赤芽球系前駆細胞の数あるいは反応性の低下に起因した、進行性の貧血症状を観察している。貧血症状に至る以前に、多血症状を呈する個体やヘモグロビン値が上下しながら低下する個体が存在すること、さらに、貧血を呈するマウスへの比較的高用量の遺伝子組換えヒト型EPOの補充で、貧血が改善することを認めている。これらの病因および貧血の特徴は、嚢胞腎患者に認められる貧血発症機序および症状と類似しており、本モデルマウスは、腎嚢胞形成機序に加えて、本症の貧血病態の解明にも有用であることを示している。

第4章では、ラットへのアドリアマイシン低用量2回静脈内投与により、高窒素血症、高クレアチニン血症、高脂血症、高リン酸血症、タンパク尿ならびに腎性貧血症状を呈する、進行性の慢性腎不全モデル動物が作製できることを示している。本モデルの特性として、糞水分含量の増加、糞カリウム排泄量の代償的な増加およびタンパク質の見かけの消化吸収率の低下を明らかにし、新規経口吸着剤であるキトサン被覆酸化セルロース (キトサンDAC) の混餌投与により、腎不全の進展抑制作用および生存日数の延長作用を観察している。かかる作用は、キトサンDACの糞量増加、糞水分含量増加、糞中窒素排泄量の増加、タンパク質の見かけの消化吸収率の低下、糞中リン排泄量の増加および糞中ナトリウム排泄量増加作用がもたらしたものと考察している。

第5章では、腎障害発症に活性酸素が関与することに着目し、マウスにパラコート単回腹腔内投与することで、鉄を触媒とするフェントン型Haber-Weiss反応を介して生じる、活性酸素種のヒドロキシルラジカルの腎組織障害が発症原因である、急性腎不全症状が惹起可能であることを示している。さらに、別の急性腎不全モデルとして、ラットへのシスプラチン単回静脈内投与により、投与4日後をピークとする非乏尿性の急性腎不全モデルを作製後、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の腎作用を検討している。本モデルでのANPの腎作用は亢進しており、シスプラチン投与による近位尿細管細胞壊

死により、ANPの作用部位である髄質内層集合管部に、水、ナトリウムおよびANP自身がより多く到達できることに起因することを考察している。

総括において、本研究において得られた結果のまとめが述べられている。

論文審査の結果の要旨

現在、優れた腎疾患治療薬が存在しないため、多くの末期腎不全患者が維持血液透析療法に委ねられている。その一因として、複雑な病因、病態を呈するヒトの腎疾患を外挿可能な、適切なモデル動物が存在しないことが挙げられる。本論文は、このような背景をふまえて、新たな発症機序による複数の腎不全モデル動物を確立し、その病態生理を解明したものである。本論文の評価すべき点は次のとおりである。

1. ゲンタマイシンのラットへの投与により、腎近位尿細管細胞壊死による高窒素血症、血清エリスロポエチン (EPO) 値の低下および溶血の亢進など、ヒトの慢性腎不全に認められる貧血発症機序をよく満足する、簡便かつ有用な腎性貧血モデル動物が作製できること、さらには、EPOの補充で貧血症状が改善できることを明らかにした。

2. 両側性に顕著な腎嚢胞形成を呈する、自然発症性遺伝性嚢胞腎マウス (DBA/2 FG-pcy) に、赤血球脆弱性の亢進、血清EPO値の軽度上昇 (相対的低値) および赤芽球系前駆細胞の数あるいは反応性の低下に起因した、進行性の貧血症状を認めた。貧血を呈するマウスへのEPOの補充により貧血は改善した。これらの病因および貧血の特徴は、ヒトの本症とよく類似しており、本マウスは、腎嚢胞形成機序に加えて、貧血の病態解明にも有用であることを明らかにした。

3. アドリアマイシンのラットへの投与により、高窒素血症、高クレアチニン血症、高脂血症、高リン酸血症、タンパク尿ならびに貧血症状を特徴とする、非可逆性の慢性腎不全モデル動物を作製した。新規経口吸着剤であるキトサン被覆酸化セルローズ (キトサンDAC) の長期投与により、腎機能悪化の抑制作用および生存日数の延長作用を認めた。本機序として、キトサンDACの糞量増加、糞水分含量増加、糞中窒素排泄量の増加、タンパク質の消化吸収率の低下、糞中リンおよびナトリウム排泄量増加作用が考えられた。本結果は、糸球体硬化にまで至った慢性腎不全の薬物治療において、作用部位を腎外に求め、消化管を腎臓の代用とする、経口吸着剤療法の新たな可能性を提示している。

4. パラコートのマウスへの投与により、フェントン型Haber-Weiss反応を介して生じる、ヒドロキシルラジカルの腎組織障害が発症原因である、急性腎不全症状が惹起できることを種々の抗酸化剤を用いて明らかにした。

5. シスプラチンのラットへの投与により、非乏尿性の急性腎不全症状が惹起可能であること、さらに、本モデルでの心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の利尿作用の亢進は、ANPの代謝部位である腎近位尿細管細胞壊死により、ANPの作用部位である腎髄質内層集合管部に、水、ナトリウムおよびANP自身がより多く到達できることに起因することを明らかにした。

以上のように、本論文は、これまでに存在しなかった腎不全モデル動物、あるいは存在しても詳しく解析がなされていなかった腎不全モデル動物の作製条件ならびに病態の特性を明らかにし、それぞれが、種々の作用機序を有する薬剤の有効性を実証するにあたり、適切なモデルであることを証明している。本研究は、生体機構学、腎疾患の治療、病態解析、診断法確立ならびに創薬研究領域において、意義深いものであると考えられる。

よって、本論文は、博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成10年7月23日、論文ならびにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士 (農学) の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。