

(42)

氏名(生年月日) 伊 藤 園 子
 本 籍
 学位の種類 博士(医学)
 学位授与の番号 乙第1947号
 学位授与の日付 平成11年11月19日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
 学位論文題目 **Changes of organic osmolytes in the renal medulla after short-term furosemide infusion in a renal ablation model**
 (5/6腎摘ラットモデルによる腎髄質内での有機浸透圧物質の変化)
 論文審査委員 (主査)教授 二瓶 宏
 (副査)教授 川上 順子, 笠島 武

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

腎髄質細胞は生体内において最も多様な浸透圧環境にさらされており、これに対応するため、調整物質として有機浸透圧物質(ソルビトール, ミオ-イノシトール, ベタイン, グリセロフォスフォリルコリン(GPC), タウリン等アミノ酸系)が存在する。今回我々は、5/6腎摘ラットを用い腎機能障害時での有機浸透圧物質の役割につき検討した。

〔対象および方法〕

雄性 Wistar ラットを用い NC 群(コントロール群: n=6), NX 群(5/6腎摘群: n=6), NX+F 群(5/6腎摘+furosemide 負荷群: n=6)の3群に分けた。3週間飼育後2.5% イヌリンを用いた clearance study を行い、NX+F 群にはさらに0.5 mg/100 g/hr で furosemide を投与した。Clearance study 終了後腎髄質を瞬時に切り出し、HPLC で有機浸透圧物質の測定を行った。

〔結果〕

GFR は NC 群 0.456 ± 0.017 ml/min/100 g BW に対し NX 群 0.343 ± 0.008 ml/min/100 g BW, NX+F 群 0.396 ± 0.020 ml/min/100 g BW と低下し、尿浸透圧も NC 群 $1,302 \pm 204$ mOsm/kgH₂O に対し NX 群 918 ± 88 mOsm/kgH₂O, NX+F 群 314 ± 13 mOsm/kgH₂O と有意に減少した。総有機浸透圧物質に関しては NX 群は NC 群より明らかな低下を示したが、NX+F 群との有意差は認めなかった。ソルビトールは、NX 群, NX+F 群とも検出されずベタインは有意に減少した。ミオ-イノシトール, タウリンは NX 群に比較し、NX+

F 群で変化なく、GPC は増加した。

〔考察〕

腎髄質細胞では細胞内外の浸透圧較差を是正するため、有機浸透圧物質の蓄積や放出により適応していると考えられている。今回我々は長期に尿濃縮力の低下した5/6腎摘ラットでの有機浸透圧の変化を検討したが、ソルビトールは全く検出されなかった。ミオ-イノシトール, ベタイン, タウリンは細胞外から各々特異的な輸送体により蓄積し、ソルビトールはグルコースから生成される。一方 GPC の蓄積は GPC 分解の抑制によってなされる。有機浸透圧物質が様々な方法で蓄積する理由ははっきりしないが、各々の有機浸透圧物質の蓄積は細胞内外の浸透圧較差の程度、速度により左右されることが予想される。特にソルビトールの生成には急激な浸透圧較差が必要となるのかもしれない。

一方 furosemide 負荷後に明らかな有機浸透圧物質の放出は認められなかった。したがって長期尿濃縮力低下状態では、有機浸透圧物質による細胞浸透圧調節は遅延している可能性がある。以上より浸透圧較差に対する反応はまず細胞内の他の物質(おそらく細胞内電解質)であり、二次的に有機浸透圧物質は反応することが推測される。

〔結論〕

長期尿濃縮力低下時には腎髄質内の有機浸透圧物質は減少していた。この状態でのソルビトール生成には急激な浸透圧変化が必要であると考えられた。また、

さらなる急速利尿に対し、有機浸透圧物質の放出は二次的に起こることが推測された。

論文審査の要旨

腎髄質細胞は尿の濃縮希釈のため、細胞外の広範な浸透圧変動に対応する必要がある。今回、5/6腎摘ラットモデルを用い腎機能障害を作製し、細胞内の有機浸透圧物質の変動について検討した。総有機浸透圧物質は、腎摘 (NX) 群で健常 (NC) 群より有意に低下し、腎摘+フロセミド (NX+F) 群とは有意差を認めなかった。グルコースから生成されるソルビトールは NX, NX+F 群とも検出されず、細胞外から輸送されるベタインは有意に減少した。同様に特異的な輸送体で蓄積するミオイノシトール、タウリンは NX, NX+F の両群で差がなく、グリセロフォスフォルコリンは NX+F 群で増加した。

有機浸透圧物質の蓄積は細胞内外の浸透圧較差の程度や速度に左右され、ソルビトールの生成には急激な浸透圧較差が必要である。腎濃縮力低下時の有機浸透圧物質の動態だけでなく、浸透圧勾配の形成機序に迫る学術的に価値ある論文である。

主論文公表誌

Changes of organic osmolytes in the renal medulla after short-term furosemide infusion in a renal ablation model (5/6腎摘ラットモデルによる腎髄質内の有機浸透圧物質の変化)

東京女子医科大学雑誌 第69巻 第6号 314-320頁 (平成11年6月25日発行) 伊藤園子, 曾根正好, 芳田 工, 二瓶 宏

副論文公表誌

- 1) 近位尿細管機能評価法としてのリチウムクリアランスの意義. 日腎会誌 38(4):177-184 (1996) 西園子, 曾根正好, 二瓶 宏, 清水倉一
- 2) 老化に伴う疾患の病態と治療(2)—腎機能低下—. 医と薬学 33(5):1073-1079 (1995) 曾根正好, 西田英一, 別府昌子, 西園子, 二瓶 宏