

(22)

氏名(生年月日)	イ トウ フミ オ 伊 藤 文 夫
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2089 号
学位授与の日付	平成 13 年 6 月 15 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	A rat model of chemical-induced polycystic kidney disease with multistage tumors (多段階の腫瘍性病変を伴ったラット多嚢胞性腎疾患モデルの化学物質による誘導)
論文審査委員	(主査) 教授 東間 紘 (副査) 教授 小林 楨雄, 村木 篁

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

長期腎不全患者の自己腎には後天性多嚢胞性腎疾患 (ACDK) が発生し、これに関連して高頻度に過形成から腺腫に至る増殖性病変の合併が知られており、その発生に尿毒素の関与が想定されている。ラット腎に対する嚢胞原物質 diphenylthiazole (DPT) のみでは腺腫の発生は認められないことから、癌原物質 N-nitrosomorpholine (NNM) を同時に投与し、ヒト ACDK に類似した動物モデル作製の可能性を検討した。

〔対象および方法〕

雄 SD ラット (平均体重 231g) を 10 匹ずつ 4 群、すなわち、DPT および NNM の併用投与群 (DPT/NNM 群)、DPT 単独投与群 (DPT 群)、NNM 単独投与群 (NNM 群)、無投与群に分けた。DPT は基礎飼料に混ぜ実験期間中投与を継続し、NNM は飲水に混ぜ一定期間のみ投与した。第 39 週から第 48 週に屠殺し、主に腎の光顕上の形態変化を検討した。

〔結果〕

①屠殺予定期間前の死亡は DPT/NNM 群の 1 匹のみで、DPT 投与例は成長不良で、屠殺時の腎機能も有意に低下した。②組織変化は嚢胞形成 (CC)、尿細管上皮変異 (AT)、嚢胞上皮過形成 (HC)、充実性腺腫様病変 (SAL)、嚢胞性腺腫様病変 (CAL) に類別された。DPT/NNM 群では、これらすべての変化が高頻度 (SAL 7/9, CAL 4/9) に混在かつ多発した。また、SAL は発生頻度は高い (0.69foci/cm²) が径 1mm 以下であ

るのに対し、CAL は頻度は低い (0.13) がいずれも径 8mm 以上であった。一方、NNM 群では AT と SAL (3/10)、DPT 群では HC のみが認められ、無投与群には変化はみられなかった。

〔考察〕

①本研究では、ラットを長期腎不全状態においたものではないが、DPT や NNM の類縁物質が尿毒素として知られていることから、これらの投与によってある種の尿毒素に長期暴露した状態を再現したものと位置付けられる。② DPT/NNM 群に出現した組織変化 (多段階の増殖性病変や嚢胞性、充実性病変の混在や多発、嚢胞性腺腫病変の乳糖状増殖等) はヒト ACDK に類似したものであり、特に嚢胞性腺腫様病変はその構成細胞の性状から、発生母地は ACDK 由来の腺腫と同じく近位尿細管と考えられた。③嚢胞性腺腫様病変には微小病変が認められなかったことから、その形成機序として、微小で頻度の高い充実性腺腫様病変がその前駆病変であった可能性が示唆された。

〔結論〕

①本研究は、DPT および NNM のラットへの投与によって、ヒト ACDK やそれに関連した多段階の増殖性病変に光顕所見および発生母地の点で共通性を有す動物モデルの作製が可能であることを示した。②またこのことは、化学物質を多種含む尿毒素が、ヒト ACDK やその関連病変の発生に関与するとした従来の仮説を支持する結果となった。

論文審査の要旨

慢性腎不全の進行とともに病腎は萎縮することが知られているが、透析療法などによって長期生存するようになると、その萎縮腎は後天性嚢胞性腎疾患(acquired cystic disease of kidney; ACDK)と呼ばれる興味ある病理学的変化を示す。さらにこれに関連して高頻度に過形成から腎細胞癌に至る増殖性病変が合併しその発生に尿毒素物質の関与が示唆されている。本研究は腎不全患者に生じるこうした一連の病理学的過程に類似した動物モデル作製について検討したものである。従来から嚢胞原物質として知られている diphenylthiazole (DPT) の投与のみではラット腎に腺腫の発生は認められないことから、癌原物質の1つである N-nitrosomorpholine (NNM) を同時に投与することによって、ヒト ACDK に類似した病理学的変化を再現することに成功し、腎における嚢胞化と発癌のメカニズム研究のための有用なモデルを確立しえた学術的価値の極めて高い論文である。

主論文公表誌

A rat model of chemical-induced polycystic kidney disease with multistage tumors (多段階の腫瘍性病変を伴ったラット多嚢胞性腎疾患モデルの化学物質による誘導)

Nephron Vol 79 No 73-79 頁 (1998年1月発行)伊藤文夫, 東間 紘, 山口 裕, 中澤速和, 鬼塚史朗, 橋本恭伸

副論文公表誌

- 1) Bellini's duct tumor associated with end stage renal disease: a case diagnosed by lectin immunohistochemistry (慢性腎不全に合併したペリニ管腫瘍の1例). Acta Urol Jpn 39 (8):735-738 (1993)伊藤文夫, 堀田 茂, 柳沢 博, 龍治 修, 他4名
- 2) Assessment of the effect of shock wave on the "in vivo" rat kidney by ³¹P-nuclear magnetic resonance (in vivoでのラット腎への衝撃波の影響に関する³¹P-NMRを用いた検討) Jpn J Endourol ESWL 6 (2):213-216 (1993) 伊藤文夫, 龍治 修, 東間 紘
- 3) Inducible nitric oxide synthase localization in acquired cystic disease of the kidney (後天性多嚢胞性腎疾患におけるiNOSの局在について). Nephron 81 (3):360-361 (1999)黄 暁波, 伊藤文夫, 中澤速和, 他4名
- 4) Increased expression of 8-hydroxydeoxyguanosine in acquired cystic disease of the kidney (後天性多嚢胞性腎疾患における8-hydroxydeoxyguanosine発現の増加). Nephron 81 (4):458-459 (1999)黄 暁波, 伊藤文夫, 中澤速和, 東間 紘
- 5) Mutagen accumulated in cyst fluid of acquired cystic disease of the kidney (後天性多嚢胞性腎疾患における嚢胞液への変異原の蓄積について). Nephron 86 (2):192-194 (2000) 伊藤文夫, 中澤速和, 龍治 修, 奥田比佐志, 大坂行成, 東間 紘
- 6) Cystokines accumulated in acquired renal cysts in long-term hemodialysis patients (長期透析患者の後天性嚢胞におけるサイトカインの蓄積について). Urol Int 65(1):21-27 (2000) 伊藤文夫, 中澤速和, 龍治 修, 奥田比佐志, 東間 紘