

(82)

氏名(生年月日)	クボ 窪	タ 田	ケン 研	ジ 二
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1329号			
学位授与の日付	平成4年12月18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	Diphenylthiazole 誘発実験の嚢胞腎の構造と機能 一特に腎マイクロパンクチャー法による研究一			
論文審査委員	(主査) 教授 二瓶 宏 (副査) 教授 橋本 葉子, 串田つゆ香			

論文内容の要旨

目的

常染色体優性遺伝性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) は末期腎不全の原因疾患として重要であるが、腎嚢胞の形成過程には依然不明な点が多い。本研究の目的は、2-amino-4, 5-diphenylthiazole hydrochloride (DPT) をラットに投与して作製した ADPKD モデルを用い、腎の嚢胞発生に関与する要因を明らかにすることである。

方法

4週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットに 1% DPT 混和飼料を 2~12週間摂取させて ADPKD モデル (PKD ラット) を作製した (PKD 群: n=58, 対照群: n=20)。このモデルを病理組織学的に検索すると共に、腎クリアランス実験を施行、更にマイクロパンクチャー法により、拡張した尿細管内圧および微小灌流下での近位尿細管抵抗を測定し、検討を加えた。

結果

PKD ラットでは、DPT 投与 2週目より髓質集合管の拡張を認め、集合管上皮では散在性の細胞増殖が特徴的であった。腎クリアランス実験では、この時期より既に、糸球体濾過量 (GFR) が低下していることが示された。一方マイクロパンクチャー法では、髓質集合管拡張の早期より、微小灌流下での尿細管抵抗は有意に上昇しているにもかかわらず、定常流状態での近位尿細管内圧は対照群と差を認めなかった。

考察

ADPKD における尿細管拡張の原因としては、集合

管上皮細胞の増殖によるネフロン閉塞機転の他、尿細管基底膜の弾性低下、EGF の関与、更に $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ の異常など各種の要因が想定されているが、いずれも明らかではない。この PKD モデルにおいては、腎は形態的に ADPKD に類似しており、DPT 摂取早期より集合管上皮細胞の増殖が示された。この上皮細胞の増殖によるネフロン末端の閉塞により、尿細管抵抗が上昇しているために、腎灌流圧の生理的変動に伴う尿細管内圧の変動が大きくなり、尿細管拡張の一因であると考えられた。一方、罹患ネフロンにおいては、GFR も抑制されるため、定常流状態においては尿細管内圧の上昇がみられないものと推測された。

結論

PKD ラットにおいては、尿細管拡張を促す要因の一つとして、早期より始まる集合管上皮細胞の増殖による集合管の閉塞機転の関与が示唆された。

論文審査の要旨

常染色体優性遺伝性嚢胞腎 (ADPKD: autosomal dominant polycystic kidney disease, 以下嚢胞腎) は末期腎不全の原因疾患として重要であるが, その形成過程は不明な点が多い。本研究では, diphenylthiazole (DPT)を用いて嚢胞腎モデルを作製し, 発生機序と病態について検討した。DPT 投与後2週目から, 集合管上皮細胞の増殖を認め, それによる管腔の閉塞が内圧全体の上昇と生理的内圧変動の増大をもたらし, 尿細管拡張の一因となることを明らかにした。上皮細胞の増殖による集合管の閉塞が要因の一つであることを, 動物モデルで明確にしえた点で, 今後の研究に寄与しうる学術上も価値ある論文である。

主論文公表誌

Diphenylthiazole 誘発実験的嚢胞腎の構造と機能

—特に腎マイクロパンクチャー法による研究—

日本腎臓学会誌 第34巻 第8号

859-869頁 (1992年8月25日発行)

副論文公表誌

- 1) 腎疾患作成モデル: 嚢胞腎 (DPT), 腎と透析
31 (増刊): 510-514 (1991) 窪田研二, 荒井純

子, 河田哲也, 杉野信博

- 2) 腎尿管性アシドーシス (RTA). 医学と薬学
22 (3): 527-535 (1989) 窪田研二, 荒井純子,
水上玖美, 杉野信博
- 3) Bucillamine により蛋白尿の出現をみた RA の
2 症例. 腎と透析 28(3): 515-520 (1990) 窪
田研二, 湯村和子, 二瓶 宏, 河田哲也, 小松
義昌, 原 陽子, 西川 恵, 杉野信博