

腎微小循環動態解析による腎不全進行阻止治療法の開発 第1報

新潟医療福祉大学 臨床技術学科・追手舘, 池上喜久夫

【背景】

腎死に至る糸球体硬化への進展機構については、糸球体上皮細胞のポーマン囊癒着、尿細管間質線維化病変の関与などが想定されてきた。その中でも糸球体過剰濾過説、糸球体高血圧説は有力な仮説として受け入れられている。私どもは、
 1. IgA 腎症を代表とする慢性腎炎、及び糖尿病性腎症と類似の慢性メサンギウム基質増加-進行性糸球体硬化-腎不全・腎死の経過をたどる糸球体硬化動物モデル(ラット)の確立¹⁾、
 2. 生体内糸球体微小循環動態観察法の開発²⁾、3. EGFP-transgenic ラットの導入により、傷害後の糸球体再構築に骨髄由来の血管内皮前駆細胞が関与している³⁾、腎糸球体メサンギウム細胞のギャップ結合がメサンギウム細胞間のシグナル伝達、連合収縮に関連している事⁴⁾を報告してきた。このことから糸球体硬化への進行阻止を目指した治療法を開発するには、まず、糸球体硬化に至る過程における糸球体の血行動態を解析することが重要と考えられる。今回は上述の糸球体硬化モデル(ラット)の腎糸球体微小血管を共焦点レーザー顕微鏡で検索し、腎炎発症から糸球体硬化に至る過程における血行動態を解析した結果を報告する。

【方法】

動物：5-6 週令の Munich-Wistar rats、腎炎惹起抗体：メサンギウム細胞傷害性単クローン抗体(1-22-3)、腎炎モデル：1-22-3 抗体を静注後 30 分で左腎摘出した群(one-kidney 群)、疑似手術をした群(two-kidney 群)を作製。腎微小循環系検索：麻酔下で背側切開により露出させて腎表面から共焦点レーザー顕微鏡システムにより検索する。血管造影は FITC-dextran の静注、血流速度は FITC 標識自己赤血球の静注により行う。

【結果】

1. 尿蛋白
表 1

mg/day	Day 3	Day 7	Day 14	Day 56	Day 84
Normal (n=8)	0.8±0.7	0.9±0.8	1.2±1.3	13.8±3.1	17.9±13.4
Nx (n=5)	3.0±3.6	2.9±3.5	6.7±4.6 ^a	28.2±5.4 ^{b,c}	32.5±9.9 ^{a,d}
Two-kidney (n=6)	96.2±30.2 ^b	28.4±17.7 ^b	4.0±5.5	15.4±8.9	15.7±8.3
One-kidney (n=8)	96.7±43.1 ^b	30.6±12.5 ^b	7.5±5.9 ^b	41.8±17.2 ^{b,c}	53.6±20.0 ^{b,c}

Nx, groups where rats were injected with 0.5 ml normal saline and unilateral nephrectomy was performed.
^ap<0.01 vs normal group.
^bp<0.05 vs normal group.
^cp<0.005 vs two-kidney group.
^dp<0.005 vs normal group.

2. One-kidney 群の糸球体血流像

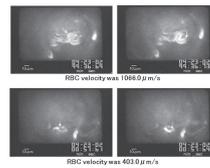


図1. 同一糸球体内の2か所で血流速度が明らかに異なる。

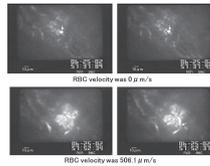


図2. 同一糸球体内で血流停止、再開。

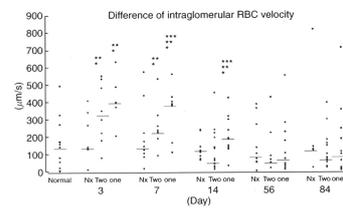


図3. 同一糸球体内での血流不均一性

【考察】

Munich-Wistar rats は腎被膜直下に糸球体を可視化できる。このことから共焦点レーザー顕微鏡により生体内腎糸球体血行動態を観察、解析できる。私どもの開発した糸球体硬化モデルをこのラットに適応することにより、糸球体傷害から糸球体硬化に至る過程を追跡し、血行動態の糸球体硬化への進行機構への関与を知ることができる。

【結論】

今回の研究から糸球体内の血流異常が進行性糸球体硬化症の重要な指標となることが明らかとなった。

【文献】

- 1) Wada Y, et.al. Importance of vascular regeneration precedes progressive glomerulosclerosis in anti-Thy-1 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2002;61:432-443.
- 2) Oyanagi-Tanaka Y, et.al. Real-time observation of hemodynamic changes in glomerular aneurysms induced by anti-Thy-1 antibody. *Kidney Int* 2001;59:252-259.
- 3) Ikarashi K, et.al. Bone marrow cells contribute to regeneration of damaged glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 2005;67:1925-1933.

【謝辞】

本研究は平成 24 年度 B. 発展的研究費 (H24B04) の支援によるものである。