

論文内容の要旨

The reduced number of nephrons with shortening renal tubules in mouse postnatal environment

腎発生過程での尿管芽分岐後の劣悪環境によるネフロン数の減少と発達不全

日本医科大学大学院医学研究科 解析人体病理学分野

大学院生 福知（田川） 雅子

Pediatric Research (2022) 掲載

【背景と目的】

胎生期・周産期の劣悪環境により腎臓のネフロン数は減少し、その後の腎機能障害に関連している。このネフロン数の減少は尿管芽分岐の減少が関連していると考えられている。本研究は、尿管芽分岐の完了後のネフロン形成期における劣悪環境がネフロンに及ぼす影響を明らかにする。

【方法】

マウス腎臓における尿管芽分岐は出生後2日目には完了し、ネフロンの形成は7日目まで継続される。尿管芽分岐終了後でネフロン形成期の生後3日目のマウスを用い、劣悪環境として放射線10グレイ(Gy)を単回照射した(生後3日日照射群)。対照群として、放射線無照射群と、ネフロン形成終了後の出生後14日目での放射線照射群(生後14日日照射群)の2群を設定した。これらの3群での、体重、血圧、腎重量や大きさ、腎機能、腎やネフロンの病理形態変化を18ヶ月目まで検討した。

【結果と考察】

生後3日日照射群では、無照射群および生後14日日照射群と比較して1ヶ月目、3ヶ月目、6ヶ月目の腎臓長径と腎重量の減少を認めた。また6ヶ月目では、血清尿素窒素(BUN)の上昇と、尿浸透圧低下による尿量の増加、24時間水分制限による尿濃縮試験で尿濃縮不全を認めた。生後3日日照射群では、照射後24時間目には腎表層のネフロン発生に関わるnephrogenic zoneで増生細胞数の減少を認め、1ヶ月目には腎皮質は菲薄化し、腎縦断断面の糸球体数や腎皮質の糸球体密度の減少を認めた。加えて、皮質表層には未熟糸球体や、それらの退縮による全節性硬化糸球体を認めた。尿管芽分岐完了後の劣悪環境により、糸球体形成数の減少に加え、形成不十分な未熟糸球体の退縮による糸球体数の減少が認められた。糸球体数の減少はネフロン数の減少を示しており、尿管芽分岐完了後の劣悪環境によりネフロン数の減少が誘導された。

糸球体の病理所見では、生後3日日照射群で、無照射群および生後14日日照射群と比較して糸球体面積や糸球体係蹄面積の増加が見られ、糸球体は代償性肥大を呈していた。この生後3日日照射群の糸球体面積と糸球体係蹄面積の増加は皮質表層、中層、皮髄境界部の全層において認めるが、1ヶ月目には皮髄境界部の糸球体に目立ち、3ヶ月目から6ヶ月目では皮質外層と中層の糸球体に目立ってくる。腎糸球体の代償性肥大は、皮髄境界部から腎皮質表層部に拡大することが確認された。生後3日日照射群の18ヶ月目では、高血圧やアルブミン尿が出現し、皮髄境界部の代償性肥大糸球体の一部に糸球体硬化を認めた。ネフロン数減少の代償機構は皮髄境界部の糸球体に強く認められ、長期間持続する負荷によると考えられる糸球体硬化が高血圧や蛋白尿とともに出現した。

次に、生後の劣悪環境下での腎尿細管について検討した。尿濃縮力は尿細管の中でヘンレ・ループや集合管が関係することが知られている。生後3日日照射群は腎髄質の aquaporin-2 (AQP-2)陽性の集合管数は保たれていたが、AQP-1 陽性のヘンレ・ループ下行脚の減少を認め、髄質外層内帯内で尿細管ループが確認された。ヘンレ・ループは髄質内層でループを形成するが、同群においては生後の劣悪環境によるヘンレ・ループの髄質深層への伸長不全が誘導され、尿濃縮力の低下に関連していると考えられた。一方、集合管は、腎髄質と腎乳頭部の AQP-2 陽性の集合管数は保たれていたが、皮質集合管は減少しており、尿管芽分岐後に糸球体が形成されない尿管芽は萎縮・消失していると考えられた。

生後14日照射群では1ヶ月目において無照射群と比較し腎皮質は菲薄化していたが、腎縦断断面の糸球体数に変化を認めず、腎皮質内の糸球体密度は増加していた。10Gyの単回照射はヒトの骨髄移植にも用いられ、成獣マウスにおいては形態的・機能的に影響を及ぼさない線量である。生後14日日照射群は既にネフロン形成は終了し、腎皮質表層部の nephrogenic zone は消失しているが、細胞増生は発達途中の尿細管上皮細胞に認められている。劣悪環境により糸球体数に影響はなかったものの、ネフロンの成熟過程には影響を及ぼし、主に皮質尿管への伸長に影響が生じ、皮質の菲薄化に関連したと考えられた。

【結語】

胎生期・周産期の尿管芽分岐後の劣悪環境により、ネフロンの形成不全による糸球体を含むネフロン数の減少、未熟糸球体とその退縮、尿細管の伸長不全が誘発され、腎機能障害が進展する。残存ネフロンには長期間にわたる負荷により、糸球体の肥大、皮髄境界部での糸球体硬化が起こり、さらに腎機能は悪化する。胎生期・周産期の劣悪環境は尿管芽分岐後でもネフロン数の減少、ネフロンの発達不全や、発達過程のネフロンへの持続する代償性負荷による障害が生じ腎機能に影響を及ぼしている。