


学 位 論 文 要 旨

専攻 _____ 課程 _____
学籍番号 _____
氏 名 山田 直明 

論文題目： コモンマーモセットの進行性糸球体腎症に関する病理学的研究
(Pathological studies on progressive glomerulonephropathy in common marmosets)

要旨

コモンマーモセットの背景病変のなかでも，腎症は自然発生性に生じる病変としていくつか報告されているが，いまだに不明な点も多い．また，体系的な評価方法もないため，種々の実験において腎臓病変を評価する際の妨げとなる．そこで，本研究ではコモンマーモセットの進行性糸球体腎症について，光学顕微鏡的検査で病理組織学的な病変スコアを評価し，そのスコアから腎症をグレーディングすることで，本腎症の体系的な評価を試みた．

第1章では，コモンマーモセットの進行性糸球体腎症を光学顕微鏡的検査で糸球体病変，再生尿細管，硝子円柱，間質への炎症性細胞浸潤と線維化についてスコア化した．そしてこれらのスコアの合計値に基づき，腎症を5つのグレードに分類した．さらに，透過型電子顕微鏡的検査により各腎症グレードにおける超微形態学的な特徴，糸球体病変と年齢の関係性および糸球体病変の初期変化とその病態の進行について調べた．その結果，腎症グレード1では光学顕微鏡的に顕著な糸球体病変が認知できないにもかかわらず，電子顕微鏡的検査では足細胞の足突起の消失が認められた．腎症グレード2では，光学顕微鏡的に糸球体門部から糸球体糸球体末梢側に向かってメサンギウム基質やメサンギウム細胞の増殖が明らかとなり，電子顕微鏡学的にも腎症グレード1よりも糸球体足細胞の足突起の消失は進行していた．腎症グレード3では，糸球体メサンギウムの病変は門部から末梢側に向かってメサンギウム基質の増加やメサンギウム細胞の増殖が明らかとなり，糸球体基底膜とパラメサンギウム領域の血管内皮直下にマッソン・トリクローム染色で赤色に染色される沈着物がみられた．透過型電子顕微鏡観察では，同領域に高電子密度の沈着物が認められた．腎症グレード4では，糸球体基底膜の走行や配列の不整が顕著となり，同部位には高電子密度の沈着物および細胞質成分が透過型電子顕微鏡検索で観察された．以上の結果より，本分類方法を使用することで，コモンマーモセットの進行性糸球体腎症について病変の進行に合わせたグレーディングを可能とした．

第2章では，若齢のコモンマーモセット5例の腎臓について，光学顕微鏡学的，電子顕微鏡学的検査に合わせて免疫組織学的検査を実施し，若齢で本腎症がまだ初期と考えられる段階での免疫グロブリンの関与について形態学的に調べた．その結果，若齢の動物で，光学顕微鏡学的な病変が認められないにもかかわらず，電子顕微鏡学的には足細胞の足突起の消失が認められ，さらにIgMの沈着がメサンギウム領域に認められた．腎症グレードが進行するとメサンギウム領域へのIgAの沈着が認められ，さらにメサンギウム領域や糸球体糸球体末梢壁へのIgG

の沈着も認められた。以上の結果により、若齢動物においても、すでにメサンギウム基質の増加やIgM, IgAの沈着が認められることが分かった。また、進行性糸球体腎症の病態進行において、病変初期ではIgMが沈着し、IgAやIgGの沈着が病変の進行に関与している可能性が示された。

コモンマーモセットの進行性糸球体腎症では、病変初期の足細胞の足突起の消失が特徴的であることから、第3章として足細胞の足突起のスリット膜を構成する重要な分子であるネフリンの発現状況について調べた。その結果、ネフリンの発現は腎症グレード0~2で連続的な線状パターンを示したが、腎症グレード3の例では、非連続性の線状パターンあるいは粗顆粒状パターンを示し、光学顕微鏡学的な検査でもパターンの違いが明らかであった。さらに形態学的解析により、コモンマーモセットの進行性糸球体腎症の足細胞におけるネフリン発現量は、腎症グレードが増加するに伴い低下することが明らかになった。また、硝子円柱の組織学的スコアが増加するに伴い、ネフリン発現量が低下する傾向も認められた。ネフリン発現パターンの変化はスリット膜構造の変化を反映していると考えられ、これらの結果は、病変の進行に伴ってスリット膜構造が変化し、この変化とネフリン発現の減少や硝子円柱の増加が密接に関連していることを示唆している。

本研究では、コモンマーモセットの進行性糸球体腎症の病理組織学的なグレーディングを可能にした。そして、超微形態や免疫グロブリンの沈着、ネフリンの発現について、各腎症グレードの詳細を明らかにした。本研究の成果は、毒性試験を含む多くの研究で腎病変を判断する一助となるものと考えられる。