慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	高血糖が腎糸球体血行動態に与える影響の検討
Sub Title	
Author	本間, 康一郎(Honma, Koichiro)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.9-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050602-0009

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

高血糖が腎糸球体血行動態に与える影響の検討

本　間　　康　一　郎

内容の要旨

糖尿病では、既に早期から腎血流増加が認められ、糸球体濾過能の亢進ならびに糸球体内圧の上昇が生じ、腎障害の進行に関与することが示唆されている。このような腎特異的な血流反応異常は、腎輸入細動脈の拡張ならびに収縮不全によると考えられているが、その機序については明らかではない。そこで本研究では糖尿病モデル動物を用いてその機序を検討した。

【対象と方法】

腎輸入細動脈の収縮には他の臓器細動脈にも共通する筋原性収縮反応と、腎臓に特異的な尿細管糸球体フィードバック機構（TGF）が存在しており、この両者が腎灌流圧の変化に呼応して腎血流量を一定に保持する自動調節能を維持している。本研究では急性ならびに慢性高血糖状態が腎輸入細動脈の自動調節能に与える影響を、筋原性収縮反応、TGFの二つの機序の観点から生体内CCDカメラを用いて検討した。さらにヘンレ尿細管緻密斑に分布する神経型一酸化窒素合成酵素（nNOS）由来の一酸化窒素（NO）のTGFにおける役割が高血糖により変化するか否かを評価した。これらの作用を直接観察する目的で、輸入細動脈の動態を正常血糖ラットに50%グルコースを持続静注することにより作成した急性高血糖状態、ならびに慢性高血糖状態であるZucker肥満ラットを用いて検討を行った。

【結果と考察】

急性高血糖状態では輸入細動脈は拡張反応を示し、この反応はnNOS抑制薬であるS-methyl-L-thiocitrullineにより消失した。急性高血糖では腎灌流圧上昇に伴う輸入細動脈の圧収縮反応は著明に減弱し、nNOS抑制により一部回復が見られた。一方、マニトールによる浸透圧の上昇は圧収縮反応の減弱を認めなかった事より急性高血糖状態における圧収縮反応の減弱は浸透圧非依存性であると考えられた。さらに筋原性収縮抑制薬であるガドリニウムあるいはTGFの抑制薬であるフロセミドの存在下で、おのおのTGF、筋原性収縮に与える急性高血糖の影響をみたところ、両機序は共に減弱していた。nNOS抑制薬は急性高血糖による筋原性収縮の減弱反応には影響を与えなかったが、TGFの減弱反応を改善した。慢性高血糖状態における検討においても同様に筋原性収縮反応、TGFが共に減弱しており、nNOSの抑制薬は筋原性反応の減弱には影響を与えなかったがTGFの減弱を回復させた。これらの結果より急性ならびに慢性高血糖状態において腎微小循環異常が認められ、その機序として筋原性収縮反応の低下ならびにnNOS由来のNOの過剰産生によるTGFの抑制が関与することが考えられた。これらの異常が糸球体内圧を上昇させることにより、長期的には糸球体障害の一因あるいは増悪因子となりうることが示唆された。

論文審査の要旨

糖尿病では糸球体内圧が上昇して糸球体障害が生じることが知られているが、その機序の詳細は明らかでない。本研究では腎の微小循環動態面から、高血糖に基づく糸球体障害の発症機構を明らかにすることを試みた。

50%グルコースを持続注入することによって急性高血糖状態にしたラットと、慢性高血糖状態であるZucker肥満ラットとにおいて、主体内CCDカメラで輸入細動脈径を観察することにより、筋原性収縮と尿細管－糸球体フィドバック機構（TGF）の両面から検討した。

まず急性高血糖状態において、筋原性収縮抑制薬であるガドリニウムあるいはTGFの抑制薬であるフロセミドの投与下で筋原性収縮およびTGFを検討し、両反応とも減弱していることを明らかにした。このような変化へのnNOSの関与をみるため、その抑制薬であるS-methyl-L-thiocifrulline（t-SMTC）を投与して検討したところ筋原性収縮は影響されず、TGFの減弱は改善された。次にZuckerラットでの検討でも、筋原性収縮およびTGF反応の減弱を認め、L-SMTCの投与はTGFの減弱のみを改善させた。この結果から、高血糖状態では輸入細動脈の収縮不全のために糸球体内圧が亢進し、糸球体障害が惹起されると結論した。なおその際nNOS由来のNOの過剰産生が、TGFの抑制機序に関与している可能性があるとした。

このような研究に対し、まず実験方法に関して質疑があり、輸入細動脈の筋原性収縮をみるための腎灌流圧の上昇度の決め方、また筋原性収縮の抑制薬であるカドリニウムの投与とTGFの抑制薬であるフロセミド投与実験の手順がはっきりしないとされた。腎灌流圧の上げ方に関しては経験的なもので、腹腔動脈や上腸管膜動脈の関係をはっきりさせ、糸での結紮により、30mmHgおよび60mmHgとほぼ正確に段階的に圧を上昇させることが可能とされた。実験の手順に関しては、ガドリニウムの作用持続が長いことから、ガドリニウムとフロセミドの実験は、別々のラットで施行したとされた。この実験でガドリニウムを用いた理由も問題となったが、当研究者の研究室で適量のガドリニウムの投与がカリウムチャネルを開口して筋原性収縮を抑制することが明らかにされていたので、予備実験において投与量を検討した上で、本実験を行ったとされた。

次に筋原性収縮が生じたのち、TGFによっても輸入細動脈の収縮が生じたことが注目された。当研究者は、高血糖状態では輸入細動脈の収縮不全があるために糸球体への流量が多くなり、尿細管への流量も多くなり、TGFが輸入細動脈の収縮に働くとされた。なおTGF作用にNOの関与があることは確かであるが、それだけで全てを説明できず、最近になってアデノシンの関与が想定されているが、この点に関しては今後の検討課題とされた。

以上の結果を今後の糖尿病腎症の治療にどう応用していくかに関しても議論があり、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の作用機序からみて、最も適する薬剤とされた。

以上のように本研究は高血糖で生じる糸球体障害の機序を血行動態面から明らかにし、今後の治療を考える上で価値ある論文と評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　猿田　享男
　　泌尿器科学　村井　　勝　　内科学　小川　　聡
　　医化学　末松　　誠
学力確認担当者：
　　審査委員長：村井　勝

試問日：平成17年 2月15日