

氏 名 (本籍)	すず 鈴 木 しょう 省 じ 司
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 第 1 6 8 1 号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 6 0 年 9 月 1 1 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
最 終 学 歴	昭 和 5 3 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業
学 位 論 文 題 目	尿 管 閉 塞 腎 の 病 態 生 理

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 折 笠 精 一 教 授 西 山 明 徳

教 授 吉 永 馨

論 文 内 容 要 旨

I) リッサミングリーン色素注入法による閉塞腎のネフロン機能

目的：尿管閉塞腎における糸球体濾過の有無，および尿管閉塞による腎血流動態の変化を知る目的で以下の実験を行った。

方法：雄性ウィスターラットを用いて，左尿管下部を二重結紮し，閉塞1日，3日，1週間の偏側完全尿管閉塞腎を作製した。in vivoの状態では左腎を露出し，腎表面を実体顕微鏡下に観察した。色素静注後，腎表面の血管に色素の流入するまでの時間（血管相出現時間： T_v ），および色素の排泄される尿細管の数を測定した。また閉塞開放後の腎血流についても検討した。

結果及結論：1. 正常腎の T_v は2.6秒であった。閉塞1日目に T_v は3.7秒となり，以後閉塞期間の延長に従い T_v は延長した。閉塞開放1時間後に T_v は著明に改善したが，開放1週間を経ても T_u は正常まで改復しなかった。このことから尿管閉塞の腎血流に与える変化には，開放により可逆的に改復する変化と，改復の望めない非可逆的变化のあることが示唆された。2. 色素の排泄される尿細管は糸球体濾過機能を維持していると思われる。この様なネフロンをFunctioning Nephron (F.N.)と定義した。正常腎のF.N.数は $15.1 (\times 10^3/cm^2)$ であった。完全尿管閉塞腎でも糸球体濾過の行われるF.N.は存在し，閉塞1日でその数は5.5であった。以後F.N.は閉塞期間の延長に従い減少した。またF.N.の出現時間は一様でないことから，F.N.間には機能的不均一性が存在することが示唆された。

II) K^+ 感受性二連型微小電極法による閉塞腎近位尿細管細胞の K^+ 活量と膜電位の測定。

目的：I)で完全尿管閉塞期間中も糸球体濾過機能を維持するネフロンが存在することを示した。従来，完全尿管閉塞時の糸球体濾液は，腎盂および尿細管細胞間隙を経て循環血液中にback flowすると考えられてきた。そこで，ここでは閉塞腎の近位尿細管に於ける水再吸収機構の検討を目的とした。

方法：動物実験法はI)と同様である。先端直径 0.5μ 以下の K^+ 感受性二連型微小電極を用いて，正常腎，閉塞腎の近位尿細管細胞の膜電位(E_M)， K^+ 活量(a_{K^i})を同時測定し，管腔内電位(E_{MTT})を測定した。さらに閉塞開放後の E_M を測定し，閉塞開放の E_M に与える影響を検討した。

結果及結論：正常腎の E_M ， a_{K^i} ， E_{MTT} はそれぞれ $-68.7 mV$ ， $81.2 mEq/l$ ， $-2.6 mV$ であった。閉塞1日目の E_M ， a_{K^i} はそれぞれ $-58.1 mV$ ， $68.8 mEq/l$ で，以後閉塞期間の延長に従い E_M ， a_{K^i} は共に減少した。正常腎，閉塞腎の E_M ， a_{K^i} $r=6.77$ の正の相関関係にあり，閉塞腎も正常腎同様に， a_{K^i} は E_M から計算された K^+ 活量値より高値を示した。このことから閉

塞腎においても正常腎同様、周囲側膜におけるNa-Kpumpの存在が示唆された。すなわち、閉塞腎においても正常腎同様Na能動輸送に伴う水の再吸収機構の存在が示唆された。E_MTTは正常腎、閉塞腎の間に有意差を認めなかった。閉塞開放1時間後にE_Mは著明な改善をみた(約10 mVの過分極)。開放1週間後のE_Mは、開放1時間後のE_Mと有意差は認められないが、二相性のパターンがより著明となった。

Ⅲ) Split Oil Drop 法による閉塞腎近位尿細管における水再吸収量の測定

目的：Ⅱ)で閉塞腎近位尿細管では、正常腎に比べ量的に低下しているものの、本質的には腎と同様の水再吸収機構が働いていることを明らかにした。ここでは閉塞腎近位尿細管における水再吸収量の測定を目的とした。

方法：動物実験法はⅠ)と同様である。閉塞腎は閉塞3日のものを使用した。近位尿細管管腔内の油にはさまれたtest solution, ①リンゲル液(R液), ②コリン液(C液, R液中のNa⁺を全てコリンで置換)の吸収に従い、油の間の液柱は縮少する。液柱の縮少速度から水再吸収量(J_{V,L}: ne/sec. mm)を算出した。閉塞腎ではJ_{V,L}を測定した尿細管の膜電位(E_M)を同時に測定した。

結果及結論：正常腎におけるJ_{V,L}はR液, C液でそれぞれ0.029, 0であった。閉塞腎にR液を用いたときのJ_{V,L}はE_Mとr=0.88の正の相関関係にあった。(J_{V,L}=(-0.25·E_M-6)×10⁻³) 閉塞腎にC液を用いたときのJ_{V,L}はE_Mと無関係に0であった。以上の結果より、

1. 閉塞腎でも能動的Na輸送に伴う水再吸収が行われ、その再吸収量は膜電位に依存する。
2. 閉塞腎近位尿細管においては、尿細管細胞間隙を介するback flow (Transtubular Back Flow)は存在しないと思われた。従って閉塞腎の糸球体濾液は、近位尿細管で再吸収され、閉塞腎の腎機能が維持されていると考えられた。

審査結果の要旨

完全尿管閉塞腎に於いても、糸球体濾過が維持されていると考えられている。また完全尿管閉塞時の糸球体濾液が循環血液中にもどる経路として、次に挙げる3つのBack flow説が提唱されている。すなわち腎盂を経て静脈系およびリンパ系(Pyelo-venous, -lymph Back flow)に至る経路と、尿細管細胞間隙を介する(Trans-tubular Back flow)3つの経路である。ところが閉塞腎の糸球体濾過の存在を実証した報告はない。また従来提唱されてきたBack flow説は、いずれも非生理的なものであり、尿細管に於ける再吸収能力を無視している。

本研究では、ラットの完全尿管閉塞腎を作成し、尿管閉塞時の腎血流動態の変化、糸球体濾過の有無を色素静注法を用いて検討した。微小電極法を用いて閉塞腎近位尿細管に於ける水再吸収機構を解明し、併せてSplit Oil Drop法により閉塞腎近位尿細管に於ける水再吸収量を実際に測定した。

色素静注法から、閉塞腎に於いても色素の排泄されるネフロン(Functioning nephron, F.N.)の存在が認められ、糸球体濾過を維持するネフロンの存在することが確認された。F.N.の数は閉塞期間の延長に伴い減少し、かつF.N.間には強い機能的不均一性が認められた。尿管閉塞により腎血流は障害され、閉塞期間の延長に伴い血流障害は進行した。また閉塞開放により腎血流は著明に改善した。

微小電極法を用いて、正常腎及び閉塞腎の近位尿細管細胞の膜電位(E_M)、細胞内 K^+ 活量(a_K^i)を測定した結果、閉塞腎でも量的な低下はあるものの、質的には正常腎同様のNa-K pump 活性が存在することが確認された。このことは閉塞腎に於いても正常腎同様Na能動輸送に伴う水再吸収機構の存在することを意味する。 E_M , a_K^i は閉塞期間の延長に伴い減少し、閉塞開放により回復した。尿管閉塞の腎血流及び近位尿細管の E_M に与える変化には、開放により可逆的に回復する変化と、回復の望めない非可逆的变化のあることが示唆された。

完全尿管閉塞腎の近位尿細管に於ける水再吸収の存在を証明するため、Split Oil Drop法を用いて水再吸収量($J_v \cdot L$)を実際に測定したところ、 E_M に依存した $J_v \cdot L$ が認められた。またTrans-tubular Back flow)の可能性を検討するため、Split Oil Drop法にコリン液(Na_a^+ free)を用いて、 $J_v \cdot L$ を測定した結果、 $J_v \cdot L$ は0であり、このことからNa能動輸送に依存しない、Trans-tubular Back flowは存在しないことが確認された。

以上完全尿管閉塞腎に於ける腎血流の変化、糸球体濾過の存在を明らかにし、従来見落されていた閉塞腎近位尿細管に於ける水再吸収機構を電気生理学的手法を用いて解明したものである。これは閉塞腎の病態生理を初めて細胞レベルにまで掘り下げて解明し、加えて新発見を提供したもので、本論文は学位授与に十分に値するものである。