

博士論文要旨

(2018年12月14日 提出)

論文題目 非観血的に腎・泌尿器系の器質的变化を

検出する手法の開発

申請者所属

広島国際大学保健医療学部医療技術学科

申請者氏名

川 中 洋 平



広島国際大学大学院

2018 年度 博士論文要旨

所属 広島国際大学保健医療学部	氏 名 川中 洋平
<p>題 目 非観血的に腎・泌尿器系の器質的变化を検出する手法の開発</p> <p>英文題目 Development of a method for non-invasively detecting histological changes in kidney and urinary system</p>	
<p>現在の医療において、臨床検査は疾患の診断だけでなく、病態や病勢の把握、治療効果の判定、薬剤の副作用、疾患の予防などにも必須となっており、臨床検査なしでは成り立たないと言っても過言ではない。臨床検査は、患者自身を用いて心電図検査などを行う生理機能検査と、体の一部を取り出して検査する検体検査に大別される。このうち検体検査では、患者の血液や尿を分析し、その測定値によって疾患の原因となる生体の機能変化を検出している。しかし、検査を行っても、生体内での機能変化を捉えられない、あるいは捉えにくい事象も存在する。その代表的な事象として、臓器の組織学的変化の検出が挙げられる。病理組織検査は、すべての臓器でサンプリングがすることが出来ず、また、採取された時点での組織変化を検出するのみで、その後の経時変化を検討することが出来ない。その結果、疾患の進行程度（病期）を、組織学的変化を指標として評価することは少なく、血液や尿を用いた検査で代用しているのが現状である。そこで本研究は、尿を用いた簡便な検査によって、機能変化を引き起こす組織変化を検出することを目的とした。非侵襲的に腎・泌尿器系の器質的变化を検出することが可能となれば、生検や手術を行って臓器・組織を摘出することなく組織学的変化を評価することができ、経時的な病態の経過観察も可能となる。</p> <p>第2章では、排尿障害を伴う前立腺肥大症について、疫学や組織学的な発生・進展機序をまとめた。また、前立腺肥大症によって引き起こされる排尿障害の自覚症状の代表的な評価方法である国際前立腺症状スコア(IPSS)や、他覚症状の評価方法のうち尿流測定、残尿測定、内圧尿流測定について概説した。さらに既存の尿流測定検査の限界について指摘した。</p> <p>第3章では、実験動物を用いて、排尿障害を引き起こす前立腺の病理組織変化について検討し、尿流測定パラメーターとの関連を検討した。その結果、背葉前立腺の上皮細胞密度と、1回排尿量及び排尿持続時間の間に逆相関関係を認めた。この原因の1つとして、尿道に接する前立腺組織の弾性が低下し、排尿時の尿道圧迫が起こることが考えられた。また、排尿障害の症状は自由飲水時ではなく、強制飲水時にのみ認められたことから、ヒトの排尿障害の程度の評価のため行われる尿流測定においても、大量の飲水後に測定することで鋭敏に排尿障害を検出できる可能性が示唆された。</p> <p>第4章では、腎障害の病態解析に用いられる各種動物モデルの中から、アデニン誘発モデルに着目し、腎障害が惹起されるメカニズムや生化学的・病理組織学的特徴について概説するとともに、慢性腎不全の症状進行に伴う腎機能の変化と尿中に剥離する尿細管上皮細胞との関係性について、これまでの報告をまとめた。</p> <p>第5章では、アデニン誘発慢性腎不全マウスが新しいヒトCKDモデルとして活用できるかどうかを実験によって検討し、さらに、腎機能変化と尿中に剥離する尿細管上皮細胞のN/C比（細胞質に占める核の面積比）との関係について検討した。本章において、0.20 wt%添加飼料を最長16週間に渡りマウスに摂食させた（以下、アデニン群）。その結果、実験期間中、アデニン群の24時間尿量、血清尿素窒素濃度、血清クレアチニン濃度は、対照群と比較して増加傾向を示した。一方、アデニン群の尿比重、尿中ク</p>	

所属 広島国際大学保健医療学部	氏 名 川中 洋平
<p>レアチニン濃度、尿中蛋白濃度は対照群と比較して、実験期間中を通して低下傾向を示した。腎臓の病理組織学検査においても、アデニン群では、実験開始 4 週目の時点で、尿細管内腔に硝子円柱を含む尿細管再生像を認めた。8 週目には、腎組織全体にマクロファージを中心とする炎症細胞浸潤像を認め、16 週目に至る時点では、間質の著明な線維化像が確認された。これらの結果は、これまで報告された間質性腎炎とそれに続く線維化像の所見と酷似しており、アデニン誘発慢性腎不全マウスが間質性腎炎および線維化を誘発していることが示唆された。さらに、循環機能を評価した結果、アデニン群は対照群と比較して収縮期血圧が有意に上昇することを示したことから、アデニン誘発腎不全モデルマウスが心血管疾患(CVD)を引き起こすことが明らかとなった。CVD は慢性腎臓病(CKD)の合併症として惹起されることが知られており、アデニン誘発腎不全モデルは新しいヒト CKD モデルとして有用であると考えられた。さらに、尿中に剥離した尿細管上皮細胞の N/C 比をアデニン群と対照群で比較した結果、アデニン群は対照群と比較して有意に高値を示した。この事実は、尿細管上皮細胞の核面積の増大が腎臓の器質的変化を反映していると考えられた。</p> <p>第 6 章では、病理組織所見を客観的に評価するため数値化し、他のパラメーターとの関係性を評価できるようにしたことによる意義と、今後の検討課題について述べた。さらに、動物モデルの限界について触れるとともに将来展望についても示した。</p>	