

# 顔貌と骨格に異常を有する常染色体劣性遺伝性多発性 嚢胞腎ラットの研究

## 小児腎疾患の進行阻止に関する研究 進行阻止に関する免疫・遺伝・病態生化学的研究

○北川照男, 湊 元志, 稲毛善四郎, 大和田 操, 大野京子\*, 近藤恭司\*

1989年 Ohno<sup>1)</sup>は, 両眼の間隔が広く, 顔が短いという特徴をもつ突然変異ラットを Crj: Wistar ラットの中に見出し, これを詳細に調べて, 常染色体劣性遺伝性の多発性嚢胞腎 (PCK) であることを明らかにし, その身体的特徴が犬の chin に似ていることから chin ラットと名づけた。この chin ラットがヒトの遺伝性 PCK のどの病型に一致するか, またその自然経過を明らかにする目的で, 臨床的および病理学的研究を行ったので報告<sup>2)</sup>する。

多発性嚢胞腎, 乳幼児型 PCK, 常染色体劣性遺伝型 PCK, 骨格異常

### 対象および方法

八木記念パーク実験動物研究所で飼育された chin ラットおよび同系の対照ラットを研究対象とした。

採尿, 採血及び体重測定を適宜行い, 尿量は代謝ケージにて24時間蓄尿して測定した。腎臓は屠殺時にこれを摘出し, 病理学的に検索するとともに, その重量を測定した。

生化学的検索: 尿中蛋白量, クレアチニン, Ca, BUN, アミノ酸等は, 部分尿, あるいは蓄尿について測定し, 血清総蛋白, クレアチニン, Ca, BUN は, 採血された血液について測定した。尿アミノ酸は, 日立 835 アミノ酸分析機を用いて測定し, その他の生化学的検査は一般に使用されている方法を用いて測定した。

病理学的検索: 生後 2, 4, 6, 8ヶ月の chin ラットおよび対照ラットの腎組織を HE 染色, PAS 染色などの一般染色を行うほか, コロイド鉄染色を行って光学顕微鏡にて検索した。

さらに, 8ヶ月齢の chin ラットおよび対照ラットの腎凍結切片について peroxidase で標識した Dolichos biflorus (DBA) と Lens culinaris (LCA) の 2 種のレクチン (Seikagaku Kogyo, Tokyo, Japan) の 20  $\mu$ g/ml

溶液を用いて, Faraggiana<sup>3)</sup>の方法によって検索した。

### 成 績

chin ラットと対照ラットの成長に伴う体重の変化を, 雄の対照ラット 11 匹, 雄の chin ラット 9 匹, 雌の対照ラット 11 匹, 雌の chin ラット 7 匹について比較したところ, 雄雌のいずれにおいても対照ラットに比較して chin ラットの体重は, すでに生後 2ヶ月の時から少く, その後の体重増加も明らかに低く, chin ラットでは生後 8ヶ月の体重が生後 5ヶ月の体重よりかえって減少しているのが認められた。

次に対照ラット 16 匹 (雄 7 匹, 雌 9 匹), chin ラット 16 匹 (雄 8 匹, 雌 8 匹) の尿量を測定し, 月齢別に両者を比較した。その結果, Table 1 に示すように, 生後 3ヶ月までは両群に明らかな差異はみられないが, 生後 5ヶ月頃から chin ラットの尿量は明らかに増量し生後 8ヶ月では chin ラットの尿量は対照ラットの約 2 倍に増加しているのを認めた。

このように採取した尿についてクレアチニンを測定したところ, 対照ラットでは成長に伴って尿中クレアチニン濃度が増加したが, chin ラットでは生後 5ヶ月以後にその濃度が

**Table 1** Urine Volume in Different Age Groups of Chin and Control Rats. (UV: urine volume)

Age (months)	chin		control	
	Sex	UV ml/day (mean)	Sex	UV ml/day (mean)
2	♂	5.5	♂	5.5
	♂	3.8	♂	5.5
	♀	7.5	♀	10.0
		(6.2)		(6.8)
3	♂	4.8	♂	10.3
	♀	7.1	♀	6.9
		(5.9)		(8.6)
5	♂	18.4	♂	7.1
	♂	10.0	♂	6.0
	♂	18.0	♂	9.0
	♀	19.0	♀	9.6
	♀	16.1	♀	9.8
	♀	15.0	♀	19.0
		(18.1)		(10.1)
8	♂	25.0	♂	12.3
	♀	12.9	♀	13.9
	♀	18.0	♀	8.5
	♀	25.0	♀	10.0
		(20.2)		(10.7)

明らかに減少し、希釈された尿が多量に排泄されていることが裏づけられた。

また、尿中カルシウムとクレアチニンの比は、生後2ヶ月ではchinラットと対照ラットとの間に明らかな差異を認めなかったが、生後5ヶ月以後はchinラットのその値は著しく低下するのを認めた。

なお、これは、消化管からのカルシウムの吸収が低下しているためと思われる。しかし、生後2ヶ月、5ヶ月、8ヶ月におけるchinラットと対照ラットの尿中の各アミノ酸とクレアチニンとの比は、chinラットの方が対照ラットよりも各アミノ酸ともにやや高い値を示したが、著しい差異を認めなかった。また尿中総蛋白量とクレアチニン量の比については、chinラットと対照ラットの間には明らかな差異を認めなかった。

生後2, 5, 8ヶ月のchinラットおよび対照ラットの血清カルシウムと血清クレアチニン値は、Table 2に示すように両群とも成長に伴う一定の変化を示さなかった。また、血清尿素窒素値は、生後8ヶ月のchinラットの一例で97.6 mg/dlの高値を示したが、生後4ヶ月まではchinラットと対照ラットとの間でその値に差異を認めなかった。血清総蛋白値は、

生後4ヶ月まではchinラットと対照ラットとの間に差異を認めなかったが、生後8ヶ月になるとchinラットにおいてはその値が、4.8 g/dlに低下していた。

次に病理組織学的検索を実施したところ次

**Table 2** Serum Creatinine, Urea Nitrogen, Total Protein and Calcium Levels in Chin and Control Rats.

	Age (months) rat	2	4	6	8
		2	4	6	8
Creatinine (mg/dl)	chin	0.50	0.66	0.90	1.01
	control	0.55	0.73	1.00	0.56
Urea nitrogen (mg/dl)	chin	27.6	31.3	/	97.6
	control	27.5	24.8	/	30.5
total protein (g/dl)	chin	6.6	6.4	5.3	4.8
	control	5.6	6.2	6.1	7.0
calcium (mg/dl)	chin	11.2	5.8	/	7.5
	control	7.0	7.0	/	8.0

のような成績を得た。

光顕所見では、chinラット腎組織において2ヶ月齢ですでに主として髄質に小cystが形成されており、4ヶ月齢になるとそれらの小cystのサイズは増大し、特に皮質下の髄質においてcystの形成が著明であった。そして8ヶ月齢では、腎皮質および髄質の全層においてcystの大きさもかなり増大するのを認めた。一方、糸球体には、glomerular cystはみられず、また、メサンギウム細胞の増殖や基底膜の肥厚などの変化も全く認められず、すべての糸球体は微少変化の所見を示していた。さらに、cystのoriginを検索するために、peroxidase標識レクチンによる染色を行ったが、対照ラットにおいて近位尿細管と集合管にのみ染色されたDBAが、chinラット腎組

織のcyst上皮にきわめて強く染色され、また対照ラットの近位尿細管にのみ染色されたLCAは、chinラットのcyst上皮には全く染色されなかった。この二つの結果を合わせて考えると、本研究における常染色体劣性遺伝性多発性嚢胞腎ラットchinのcystのoriginはほとんど全てが集合管由来であると考えられた。

### 結 論

chinラットの最初の臨床症状は、発育障害であり、これは多尿や高窒素血症があらわれる前に認められた。また、興味あることにカルシウムの尿中排泄量は、すでに生後5ヶ月頃から低下しており、これがchinラットの発育障害となんらかの関係があるのかもしれない。chinラットの尿中カルシウム排泄の減少は、食餌摂取量の減少、あるいは腎におけるビタミンDの $1\alpha$ 水酸化機構の障害などが関与している可能性がある。chinラットの尿中アミノ酸排泄は、生後8ヶ月においてもなお軽度増加するにすぎず、これは近位尿細管機能が末期までほぼ正常に保持されていることを示している。chinラットでは、生後8ヶ月になっても尿蛋白は増加しない。そして、chinラットは、生後10ヶ月前後で死亡するが、生後8ヶ月の血清クレアチニン値が $1\text{mg/dl}$ 前後であることから、慢性腎不全で死亡するとは思われない。生後8ヶ月のchinラットの尿中尿素窒素値は著しく増加し、血清尿素窒素値も上昇しているため、末期になると食餌摂取量がかなり減少し、異化作用が亢進しているものと思われた。このような食餌摂取量の減少は、おそらくPCKによる等張多尿のために水分摂取量が増加するのが一因であろう。乳児期に死亡するヒトの常染色体劣性遺伝性PCKの死因の多くは、慢性腎不全ではなく肺形成不全に伴う呼吸障害、または高血圧に伴ううっ血性心不全によるものであるといわれている。chinラットの胸郭は狭く呼吸障害を生ずる可能性もあり、その死因にはヒトの

PCKと同様の死因が関与しているかもしれない。

また、成人型PCKではglomerular cystが認められるが、chinラットではこれを認めず、しかもperoxidase標識レクチンを用いた検索によってchinラットのcystは、主として拡張した集合管であることが証明された。従ってchinラットは、ヒト常染色体劣性遺伝性乳幼児若年型PCKの疾患モデル動物と思われる。

1. このratは生後2ヶ月から体重増加が悪く、低分子量蛋白の尿中排泄が軽度に増加し、多尿とカルシウムの尿中排泄の減少は生後5ヶ月からあらわれた。生後8ヶ月には高窒素血症と尿素窒素排泄の増加、低蛋白血症を認めるが、この時点でも血清クレアチニンの大幅な上昇や著しいアミノ酸排泄の増加はない。そして、生後10ヶ月前後で死亡するが、生後8ヶ月の血清クレアチニン値が $1\text{mg/dl}$ 前後であることから、慢性腎不全で死亡するとは思われない。むしろ、末期には多尿のために水分摂取量が増加し、食餌摂取量が減少して、異化作用が亢進して死の転帰をとると考えられた。

2. peroxidase標識レクチンによる染色での成績では、対照ラットの近位尿細管と集合管にのみ染色されたDBAが、chinラットではcyst上皮にきわめて強く染色され、また、対照ラットの近位尿細管にのみ染色されたLCAは、cyst上皮には全く染色されなかったため、cystのoriginは、集合管由来と考えられた。

### 文 献

- 1) Ohno K, Kondo K: A mutant rat with congenital skeletal abnormalities and polycystic kidneys. *Exp Anim* 38:139-146, 1989
- 2) 湊 元志, 稲毛善四郎, 大和田操, 大野京子: 顔貌と骨格に異常を有する常染色体劣性遺伝性多発性嚢胞腎ラットの研究. *日腎誌* 32:1-10, 1990.
- 3) Faraggiana T, Bernstein J, Strauss L, Churg J: Use of Lectins in the study of histogenesis of renal cysts. *Lab Invest*, 53: 575-579, 1985



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1989 年 Ohno らは、両眼の間隔が広く、顔が短かいという特徴をもつ突然変異ラットを Crj:Wistar ラットの中に見出し、これを詳細に調べて、常染色体劣性遺伝性の多発性嚢胞腎(PCK)であることを明らかにし、その身体的特徴が犬の chin に似ていることから chin ラットと名づけた。この chin ラットがヒトの遺伝性 PCK のどの病型に一致するか、またその自然経過を明らかにする目的で、臨床的および病理学的研究を行ったので報告する。