

肝不全自然発症 Long Evans Cinnamon (LEC)

ラットにおける糸球体病変

厚生省心身障害研究

小児腎疾患の進行阻止と長期管理のシステム化に関する研究

武越靖郎、樫丸博幸、鮑津泰史、武市紀年*

肝不全を自然発症する Long Evans Cinnamon (LEC) ラットの糸球体病変を3ヶ月齢より15ヶ月齢まで経時的に観察し、ヒト慢性肝疾患における糸球体病変との関連で検討し以下の知見を得た。LEC ラットにはIgAのメサンギウムへの沈着を特徴とし、加齢に伴い進行する糸球体病変が認められた。この糸球体病変は、ヒトのhepatic IgA glomerulonephritisに酷似しており、LEC ラットはヒト慢性肝疾患に合併する糸球体病変の動物モデルとなると考えられた。

LEC ラット、hepatic IgA glomerulonephritis

序言

Long Evans Cinnamon (LEC) ラットは肝不全、肝腫瘍を自然発症する極めて興味深いモデル動物である。最近、本ラットには銅代謝異常が存在していることが判明した。すなわち、肝および腎組織においては銅の蓄積が、一方血清中では銅およびセロプラスミンの著明な低下が認められることが明らかとなった。従って、LEC ラットはヒトWilson病のモデル動物となる可能性が極めて高いと考えられる¹。

我々は昨年度の本班会議報告書において、激症の肝障害を発症したLECラットが、急性尿細管壊死による腎不全を併発していたことを明らかにし、LECラットがヒト肝腎症候群の自然発症モデルとしても有用であることを報告した²。

今回は、激症肝障害の好発月齢以前の3ヶ月齢より、肝腫瘍を好発する15ヶ月齢にいたるまでの腎病変について観察した。その結果、加齢に伴い進行する糸球体病変が認められたので、ヒトの慢性肝疾患に併発する糸球体病変との関連で検討した。

対象および方法

LECラットの雌3ヶ月齢(3匹)、5ヶ月齢(5匹)、7ヶ月齢(4匹)、15ヶ月齢(2匹)を対象とした。

血液および尿の生化学検査を行なった。

腎組織を採取し、光顕、電顕、蛍光抗体法にて観察した。蛍光抗体法には、FITC-抗ラットIgG、IgM、IgA、羊血清(Serotec社製)、FITC-抗ラットC3-山羊血清(Cappel社製)を使用した。

結果

表1に血液生化学的検査結果を示した。3ヶ月齢のラットで、すでに肝機能の異常が認められた。BUN、クレアチニンは急性尿細管壊死を呈した5ヶ月齢のラット以外は正常範囲内であった。表2に尿の検査結果を示した。尿細管壊死によると考えられる尿蛋白、N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)の高値が、5ヶ月齢のラットで認められた。

腎の組織学的所見について以下に述べる。

表3に蛍光抗体法所見をまとめた。

3ヶ月齢のLECラットにおいては、光顕では糸球体にメサンギウムの増殖や毛細管係蹄壁の肥厚などの異常所見は認められなかった。しかし、電顕においてはメサンギウム基質に

北海道大学医学部小児科、癌研病理*

Hiroyuki Tochimaru, Yasushi Akutsu, Yasuo Takekoshi,

Noritoshi Takeichi*

Department of Pediatrics, Laboratory of Pathology, Cancer Institute*,

Hokkaido University School of Medicine

極めて少数の Electron dense deposit (EDD) が認められ、蛍光抗体法では IgA が糸球体に focal、segmental に + の強度で顆粒状に沈着しているのが認められた。IgG、IgM、C3 などの沈着は認められなかった。

5ヶ月齢、7ヶ月齢の肝障害が高度となった LEC ラットでは光顕ではメサンギウムの増殖は目立たないが、蛍光抗体法では IgA の沈着はより強く (+) かつ diffuse、global に認められるようになり (図1)、電顕ではメサンギウム基質に多数の EDD が認められた (図2)。これらのラットにおいては、IgG、IgM、C3 がメサンギウム領域に + の強度で顆粒状に沈着しているのが認められた。

15ヶ月齢の hepatocellular carcinoma を発症した LEC ラットでは、光顕においても明らかに病変が認められるようになり、メサンギウムの増殖が segmental に認められ、分葉化傾向を示す糸球体も認められた。蛍光抗体法所見では、IgA が ++、IgG、IgM、C3 が + の強度で沈着しているのが認められた。電顕では糸球体の一部で、mesangial interposition が認められ、メサンギウム基質には塊状の EDD が認められた。

考察

今回の検討により、LEC ラットの腎病変として、急性尿細管壊死のほかにメサンギウムを主病変とし、IgA の沈着を特徴とする糸球体病変も認められることが明らかとなった。

ヒトの肝硬変を始めとする肝疾患において肝腎症候群ばかりでなく、糸球体病変を主体とする腎障害が報告されている³。この糸球体病変の組織像は極めて多彩であり、症例によりメサンギウム増殖性変化、膜性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、瀰漫性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎さらに糸球体硬化像を主体とする病変 (hepatic glomerulosclerosis) などを呈すると報告されている⁴。蛍光抗体法所見は特徴的で、IgA が優位にメサンギ

ウムに沈着している症例が多く、hepatic IgA glomerulonephritis と呼称されている⁵。この病変は IgA 腎症と類似していることから注目されている。

現状では hepatic IgA glomerulonephritis における IgA 沈着のメカニズムおよびその意義は不明であるが、膜性増殖性糸球体腎炎型あるいはメサンギウムの増殖性変化が高度の症例で血清 IgA 値の高値が多いと報告されており³、血中 IgA の上昇が成因と関連していることが示唆されている。このほか、肝障害による網内系の機能低下および補体産生の低下などにより、免疫複合体が糸球体へ沈着しやすくなるのが成因に関与している可能性が示唆されている。

今回の LEC ラットにおける糸球体病変は、IgA 優位の沈着を特徴とするヒト慢性肝疾患に合併する病変に酷似していると考えられ、LEC ラットは hepatic IgA glomerulonephritis の動物モデルとしても有用であると考えられた。

結論

1. LEC ラットの腎病変として、急性尿細管壊死のほか、加齢に伴い進行する糸球体病変が認められた。
2. メサンギウムの増殖は軽度であったが、基質に Electron dense deposit が認められ、蛍光抗体法では、IgA が優位に低下していた。
3. これらの所見は、ヒトの hepatic IgA glomerulonephritis の所見に酷似していると考えられた。従って、LEC ラットは肝腎症候群ばかりでなくヒトの慢性肝疾患における糸球体病変の自然発症モデルともなることが示唆された。

文献

1. Li, Y et. al.: Abnormal copper metabolism in LEC rats with hereditary hepatitis (in press)
2. 武越靖郎他：肝不全自然発症 Long Evans Cinnamon (LEC)ラットにおける肝腎症候群、小児腎疾患の進行阻止と長期管理のシステム化に関する研究平成元年度研究報告書、67-70、1990.
3. 遠藤雄三：肝疾患における腎糸球体変化、腎と透析、27；601-609、1988.
4. Endo, Y et. al.: Glomerulonephritis associated with liver cirrhosis. Acta Pathol Jan, 33(2); 333-340, 1983.
5. Berger, J et. al.: Glomerular changes in patients with cirrhosis of the liver. In Advances in Nephrology ed Hamburger, J et. al. 7; 3-14, Year Book Publishers Inc. Chicago, 1977.

TABLE 1. Serum Biochemical Data of LEC Rats

Age of LEC rats	T. Bil. (mg/dl)	GOT (K.U./l)	GPT (K.U./l)	LDH (Wrob. U./l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
3-month (n=3)	0.4±0.1	540.0±192.3	454.0±192.1	1088.3±328.1	25.1±2.5	0.4±0.1
5-month (n=5)	24.7±5.6	790.8±250.6	229.3±103.3	2354.3±353.5	89.9±13.5	0.9±0.5
7-month (n=4)	0.2±0.1	210.1±56.5	110.5±35.9	1962.5±453.7	25.0±9.2	0.5±0.2
15-month (n=2)	0.8±0.4	289.5±47.9	208.6±65.9	2084.8±326.9	25.8±4.8	0.7±0.3

TABLE 2. Urinary Biochemical Data of LEC Rats

Age of LEC rats	Protein (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	NAG ⁻ (U/l)
3-month (n=3)	104.5±45.7	15.9±3.8	65.9±15.9	66.9±13.5	5.2±2.4
5-month (n=5)	206.5±60.8	24.8±5.3	19.2±10.8	57.8±10.7	30.4±5.8
7-month (n=4)	106.5±24.8	10.9±1.9	77.7±18.6	178.0±28.4	4.5±2.8
15-month (n=2)	109.5±36.2	16.8±3.9	56.9±5.9	87.9±34.9	6.0±1.8

TABLE 3 Immunofluorescence Findings of LEC rats

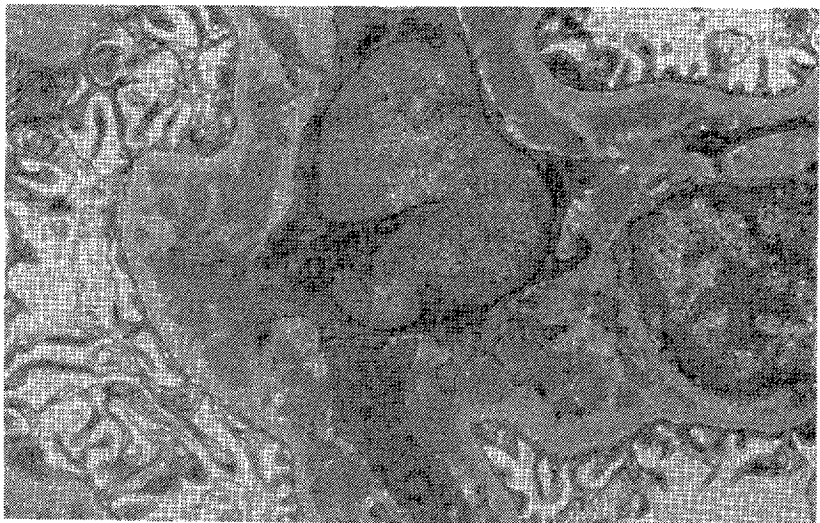
Age of LEC Rats	IgG	IgA	IgM	C3
3-month (n=3)	-	+*	-	-
5-month (n=5)	+	++	+	-
7-month (n=4)	+	++	+	+
15-month (n=2)	+	++	+	+

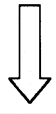
+* ;focal and segmental deposition

Fig. 1



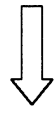
Fig. 2





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



肝不全を自然発症する Long Evans Cinnamon(LEC)ラットの糸球体病変を 3 ヶ月齢より 15 ヶ月齢まで経時的に観察し、ヒト慢性肝疾患における糸球体病変との関連で検討し以下の知見を得た。LEC ラットには IgA のメサンギウムへの沈着を特徴とし、加齢に伴い進行する糸球体病変が認められた。この糸球体病変は、ヒトの hepatic IgA glomerulonephritis に酷似しており、LEC ラットはヒト慢性肝疾患に合併する糸球体病変の動物モデルとなると考えられた。