

氏名(本籍)	近藤福次(茨城県)		
学位の種類	医学博士		
学位記番号	博乙第486号		
学位授与年月日	平成元年1月31日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	水腎症におけるアデニンヌクレオチドの代謝に関する研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	岩崎寛和
副査	筑波大学教授	医学博士	浅井克晏
副査	筑波大学教授	医学博士	成田光陽
副査	筑波大学教授	医学博士	東 惠彦
副査	筑波大学教授	医学博士	藤木素士

論 文 の 要 旨

〈目 的〉

腎からの尿流出が何らかの形で障害されると、腎盂・腎杯が拡張し、腎実質の萎縮、腎機能障害をきたす。このような状態を水腎症というが、水腎症に対する研究は古くから行われており、諸家により形態・機能の両面から多角的に検討されてきた。

本研究は、生体エネルギー代謝の観点から、ATPを始めとする高エネルギー磷酸化合物の動態が、組織 viability の一つの重要な指標であることに着目し、水腎症において、尿路閉塞の時間的経過と共に、腎障害がどう変化するのか、また閉塞解除後に腎機能がどこまで回復するのかといった、水腎症のいわば根本的問題とも言える腎組織の viability について、ATPを始めとするアデニンヌクレオチドの代謝にスポットをあて、ラットおよびヒト水腎症腎を用いて、磷酸代謝物や無機磷の変動を測定することによって、基礎的ならびに臨床的に検討した。

〈対象ならびに方法〉

ラット水腎症における基礎的研究では、各閉塞期間による変動、および各閉塞期間後に閉塞を解除して、その後いかに回復してくるか、いわゆる水腎症における時間的な問題を検討した。方法は、Wistar系ラットの一側尿管を尿管膀胱移行部で結紮して水腎症を作成した。結紮前と結紮後1～6カ月まで、経時的に腎組織中のアデニンヌクレオチド(ATP, ADP, AMP)を測定し、これより energy charge を計算した。さらに無機磷(Pi)およびその³²Pの取り込みより specific activity (S. A.) を求めて磷酸代謝の指標とした。これらの動態は、閉塞1～6カ月後に閉塞を解除して同様に測

定した。結紮部位の開放は顕微鏡下に行った。アデニンヌクレオチドの測定は Hurlbert, Potter らの方法に従い、energy charge は Atkinson の式により求めた。 ^{32}P の取り込みはアデニンヌクレオチド、無機燐への ^{32}P 転入率より測定した。上記の実験は対照群 (sham-operated) と尿管結紮12時間後の対側腎についても比較検討した。その統計学的検定は t 検定にて $P < 0.01$ を有意とした。

さらに臨床的研究として、ヒト水腎症に対してアデニンヌクレオチドおよび Pi の変動を測定して、その代謝を検討した。手術時得られた21症例の水腎症腎を用いて、ラットと同様の方法でアデニンヌクレオチド (ATP, ADP, AMP) を測定し、同時に energy charge を計算した。また Pi を測定し、アデニンヌクレオチドや Pi に対する ^{32}P の取り込みを求めた。水腎症の分類は岡らの分類に従い、水腎症分類 C 群が11例、同 D 群が10例で、対照群として腎腫瘍で腎摘除術をうけた8症例の、腫瘍の認められない正常腎組織を用いて比較検討した。ラット同様、統計学的検定は $P < 0.01$ を有意とした。

〈成績ならびに考察〉

ラットでは、ATP は尿管結紮1カ月間で急速に減少し、以後次第に減少した。ADP, AMP の変化は ATP ほど急速ではないが、同様に減少傾向が認められた。Pi およびその S. A. は1~2カ月目は変化が少なかったが、3カ月目より次第に増加した。結紮解除後のアデニンヌクレオチドの回復は結紮1, 2カ月群で早くから認められたが、それ以上の結紮期間ではアデニンヌクレオチドは元の値に戻らなかった。Energy charge は閉塞後と閉塞解除後とで有意の変化は認められなかった。

以上から、水腎症の進行にしたがって、組織 viability の指標とも言われている ATP は減少し、その進行度とよく相関することが考えられた。閉塞期間の時間的問題に対しては、尿管閉塞の critical period は閉塞後1~2カ月で、3カ月以上の経過では腎に不可逆性変化の起こる可能性が示唆された。

次にヒトでは、水腎症 C 群および D 群においては、ATP は各々正常腎の70%、60%と減少していた。しかし、energy charge は C 群と D 群との間に大きな差はなく、正常腎との間にも有意差を認めなかった。アデニンヌクレオチドおよび Pi への ^{32}P の取り込みは著しく減少していた。

以上から、ヒト水腎症においては、全体からみれば腎の energy charge は保持されていたものの、アデニンヌクレオチドおよび燐酸の代謝に異常が認められた。

今回の研究で、水腎症下においてはアデニンヌクレオチドの減少が認められたが、これは ATP 分解という一次的变化に加えて、AMP を分解する $5'$ -nucleotidase または AMP deaminase の活性増大によっているものと考えられる。また水腎症においては、腎血流の減少に伴って酸素消費量や呼吸能の低下が報告されており、このことがミトコンドリア (あるいはサイトゾル) 内での ATP-generating system の障害につながり、腎アデニンヌクレオチドの減少につながるものと考えられる。さらに水腎症では糖新生の減少や解糖系の低下も報告されており、これも ATP 等の減少をもたらす一つの要因と解釈される。

ラットとヒトでは Pi の変動に差がみられたが、これは種特異性ならびに in vivo と in vitro の違いによるとも考えられるが詳細は不明である。

〈結 論〉

水腎症という表現型の裏に存在する病的変化を解明するために、ATPを中心とした磷酸化合物や無機燐の変動を測定することによって、基礎的・臨床的に検討した。ラットを用いた研究では、水腎症の進行にしたがってATPは減少し、閉塞期間とATP回復の時間的問題に対しては、尿管閉塞のcritical periodは閉塞後1～2カ月で、3カ月以上の経過では腎に不可逆性変化の起こる可能性が示唆された。ヒト水腎症ではアデニンヌクレオチドおよびPiは有意に減少していた。しかし、ラットおよびヒト水腎症におけるenergy chargeについては有意の変動はなく、energy charge保持されていたものと解釈された。

審 査 の 要 旨

本研究は水腎症腎組織のviabilityをラットならびにヒトについて、ATPを始めとする高エネルギー磷酸化合物ならびに無機燐の動態から検討し、尿路閉塞からの時間的経過に伴う変化と閉塞解除後の回復の程度を明らかにする目的で行われた。

その結果、上記結論にあるような成績を得、尿路閉塞のcritical periodは閉塞1～2カ月で、3カ月以上を経過すると腎に不可逆性変化の起こる可能性が示唆された。

これらの成績は水腎症病態の根本的問題ともいえる腎組織のviabilityを基礎的ならびに臨床的に解明し、水腎症管理の基本を確立した点において高く評価される。成績の統計処理などの点において2, 3修正はあったものの、記述は的確で理解しやすく、文献的考察も十分になされている。

以上より同氏は泌尿器科の臨床医としてはもちろん研究者としても十分第一線に立つ能力をもっていると評価しうる。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに足る資格を有するものと認める。