

令和 2 年 4 月 18 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09631

研究課題名(和文)日本人の総ネフロン数の推算と腎・心血管病罹患に関する人種間比較

研究課題名(英文) Estimation of total nephron number in Japanese subjects and the comparison with other races in relation to kidney and cardiovascular diseases

研究代表者

坪井 伸夫 (Tsuboi, Nobuo)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40408422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：計64検体の日本人剖検腎を用いた総ネフロン数の推算を行った。日本人の総ネフロン数には正常腎機能であっても大きな個体差があり、腎臓の働きと密接に関わることが明らかになった。さらに、高血圧の既往がある個人は正常血圧例と比較してネフロン数が少ないことが分かった。他人種を対象として行われた同様の検討結果と比較して日本人の総ネフロン数は60数万/腎程度と少ないことが明らかとなった。本研究はアジア人を対象として行われた初めての研究であり、国内外の腎臓病・高血圧領域の学会においてその成果が高く評価された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

総ネフロン数の差異は個人間の腎機能低下に対する感受性の違いのみならず、人種間でのCKDや末期腎不全の罹患率の違いにも影響することが予想される。既報の研究は、対象に多人種が混在しており、単一民族を対象とした検討は少ない。したがって、ほぼ単一民族とみなされる日本人を対象として総ネフロン数を計測する意義は大きい。

さらに、最近ではMRIを用いて腎の微細構造を解析し、総ネフロン数を非侵襲的に推定する試みもされている。このような新たな方法の確立においても、Stereologyを用いた総糸球体数の推算による検証は欠かせない。本研究結果はネフロン数研究における近未来的なアプローチを試みる上でも基礎となる。

研究成果の概要(英文)：A total of 64 nephron kidneys were used to estimate the total number of nephrons. It was clarified that the total number of nephrons in the Japanese has a large individual difference even in the normal renal function, and is closely related to the function of the kidney. Furthermore, it was found that individuals with a history of hypertension had a lower number of nephrons than normotensive. It was revealed that the total number of nephrons in the Japanese population (600,000 / kidney) was lower as compared to the results of similar studies conducted in other races. This study was the first to be conducted for Asians, and its results were highly evaluated at domestic and overseas academic societies in the field of kidney disease and hypertension.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：ネフロン数 CKD

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

腎臓中の総糸球体数(総ネフロン数)を推計する方法として、古くは Schweiggen-Seidel(1865年)が提案した酸軟侵法と Miller(1895年)が提案した切片ペア観察法がある。その後いくつかの改良がなされ、今日では Millerの方法を継承したダイセクター(disector)の容積から糸球体数を計測することを提案した Sterio(1984年)の原理を基本とした方法が最も信頼しうる総糸球体数の推計法と考えられている。

このような Stereologyの手法を用いたヒトの総ネフロン数の計測は欧米の一部の施設においてのみ行われ、これまでに欧米白人や黒人(African American)あるいはオーストラリア原住民アボリジニーの剖検例の解析などが行われていた。これらの研究によって様々な知見が集積され、腎臓の解剖学的基本単位の数を知るという極めて普遍性の高い命題に一定の見解が得られつつある。すなわち、総ネフロン数には正常腎機能であっても著しい個体差が存在すること、総ネフロン数は各個人の出生時体重と関連すること、白色人種においては低ネフロン数が本態性高血圧と関連する可能性があることなどが示されている。さらに、低ネフロン数と関連する低出生体重は末期腎不全の発症と関連することも報告され、総ネフロン数を研究する意義が国際的に広く認識されるようになった。近年ではネフロン数と糸球体上皮細胞数の関連性や、組織検体から genomic DNAを同時に抽出・解析することにより腎発生、高血圧や心血管病と関連する遺伝子のバリエーションとの関連性などについても広く検討されるようになってきており、著しい発展をみせている。このような国際的な流れを受け、我々は本邦においても日本人を対象としたネフロン数研究を始動すべく本研究を立案し、これまで実際に研究を進めてきた。

## 2. 研究の目的

日本人の総ネフロン数を推算し、個人間および人種間の差異について解析する(目標症例総数100例)。

## 3. 研究の方法

ホルマリン固定された計64検体の日本人剖検腎を細切処理し、GMA包埋した形で、共同研究施設である豪州 Monash 大学へ輸送した。Stereologyの手法(Physical disector/Cavalieri法)により総ネフロン数(糸球体数)を計測した。剖検例の基本プロフィール、既往歴、剖検所見などをもとに、計測値との対比および統計学的解析を行った。さらにもナッシュ大学の過去の解析結果との対比および比較検討を行った。総ネフロン数と年齢、性別、体格、腎機能ほか臨床検査所見、腎重量、心重量等との関連性について検討した。年齢および性別をマッチさせた人種間(米国白人)と比較検討した。

## 4. 研究成果

正常腎機能の日本人の総ネフロン数は約67万個/腎と、年齢を一致させた米国白人の約90万個/腎に比して明らかに少ないことが判明し、本邦における末期腎不全の罹患率が国際的にみて高いこととの関連性を示唆する知見と考えられた。日本人を対象とした総ネフロン数研究では、腎機能低下例において機能ネフロン数の減少に伴って残存する糸球体の濾過体積が増加しており、代償性変化が示唆された一方で単一ネフロン糸球体濾過率(総ネフロン数/総腎濾過機能により算出)は減少しており、単一ネフロンレベルでの濾過体積に見合わない濾過効率の低下が示された。

報告論文: Kanzaki G et al. New insights on glomerular hyperfiltration: a Japanese autopsy study. JCI Insight. 5;2(19). pii:94334, 2017.



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kanzaki G, Puelles VG, Cullen-McEwen LA, Hoy WE, Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A, Denton KM, Hughson MD, Yokoo T, Bertram JF	4. 巻 2(19)
2. 論文標題 New insights on glomerular hyperfiltration: a Japanese autopsy study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 94334
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.94334.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Kanzaki G, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T.	4. 巻 Nov 15.
2. 論文標題 Human nephron number, hypertension, and renal pathology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anat Rec (Hoboken).	6. 最初と最後の頁 24302
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ar.24302.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sasaki T, Tsuboi N, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Kobayashi A, Yamamoto I, Takahashi S, Ninomiya T, Shimizu A, Rule AD, Bertram JF, Yokoo T.	4. 巻 Oct 7;9(1)
2. 論文標題 Estimation of nephron number in living humans by combining unenhanced computed tomography with biopsy-based stereology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14400
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） Oct 7;9(1)	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Sasaki T, Tsuboi N, Kanzaki G, Haruhara K, Okabayashi Y, Koike K, Kobayashi A, Yamamoto I, Ogura M, Hoy WE, Bertram JF, Shimizu A, Yokoo T.	4. 巻 May;23(5)
2. 論文標題 Biopsy-based estimation of total nephron number in Japanese living kidney donors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol.	6. 最初と最後の頁 629-637
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10157-018-01686-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Kanzaki G, Puelles V, Cullen-McEwen L, Okabayashi Y, Tsuboi N et al.
2. 発表標題 Total nephron number and single nephron GFR in CKD subjects.
3. 学会等名 54th European Renal Association-European Dialysis Transplant Association Congress. Copenhagen. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sasaki T, Tsuboi N, Kanzaki G, Haruhara K, Okabayashi Y et al.
2. 発表標題 Biopsy-based estimation of the total nephron number in Japanese healthy subjects.
3. 学会等名 54th European Renal Association-European Dialysis Transplant Association Congress. Copenhagen. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 G KANZAKI1,2, VG PUELLES3, LA CULLEN-MCEWEN1, Y OKABAYASHI2, N TSUBOI2, A SHIMIZU4, T YOKOO2, JF BERTRAM1
2. 発表標題 TOTAL NEPHRON NUMBER DECREASES WITH THE STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE; A STUDY IN JAPANESE SUBJECTS
3. 学会等名 ANZSN ASM (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Go Kanzaki3, 4, Victor G. Puelles2, Luise A. Cullen-McEwen4, Yusuke Okabayashi3, Nobuo Tsuboi3, Akira Shimizu1, Takashi Yokoo3, John F. Bertram4
2. 発表標題 Total Nephron number decreases with the stage of chronic kidney disease; a study in Japanese subjects
3. 学会等名 ASN (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Go Kanzaki <sup>1</sup> , 5, Victor G. Puelles <sup>3</sup> , Luise A. Cullen-McEwen <sup>1</sup> , Wendy E. Hoy <sup>4</sup> , Yusuke Okabayashi <sup>5</sup> , Nobuo Tsuboi <sup>5</sup> , Akira Shimizu <sup>2</sup> , Takashi Yokoo <sup>5</sup> , John F. Bertram <sup>1</sup>
2 . 発表標題 Racial Differences in nephron number; Role of body size, kidney weight, and cortical volume in adult subjects among five populations
3 . 学会等名 ASN ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Kanzaki G, Puelles VG, Gullen-McEwen LA, Hughson MD, Hoy WE, Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T, Bertram JF.
2 . 発表標題 Low nephron number in Japanese subjects without overt renal disease.
3 . 学会等名 the 2016 Asian pacific congress of nephrology ( 国際学会 )
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Kanzaki G, Puelles VG, Gullen-McEwen LA, Hughson MD, Hoy WE, Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T, Bertram JF.
2 . 発表標題 Low nephron number in Japanese subjects without overt renal disease: the effect of race and hypertension.
3 . 学会等名 Annual Meeting of American Society of Nephrology 2016 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Kanzaki G, Puelles VG, Gullen-McEwen LA, Hughson MD, Hoy WE, Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T, Bertram JF.
2 . 発表標題 A clinical perspective of glomerular hyperfiltration in health and disease.
3 . 学会等名 Annual Meeting of American Society of Nephrology 2016 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	神崎 剛  (Kanzaki Go)		
研究協力者	清水 章  (Shimizu Akira)		
研究協力者	バートラム ジョン  (Bertram John)		