

平成 29 年 8 月 16 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461236

研究課題名(和文)日本人におけるネフロン数の推計

研究課題名(英文)Nephron number counting in Japanese subjects

研究代表者

坪井 伸夫 (Tsuboi, Nobuo)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：40408422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：27例の日本人剖検腎を検体処理し、ネフロン数の計測を行った。腎機能正常血圧日本人の総ネフロン数は $666,140 \pm 159,77$ と、既報に照らし最も少ないアボリジニーやデンマーク人と同程度であった。また、年齢を一致させた、腎機能正常血圧群(9例)、腎機能正常高血圧群(9例)、慢性腎臓病群(9例)の3群間での比較では、日本人健常群と比較して腎機能正常高血圧群は37%、慢性腎臓病群は55%総ネフロン数が少なかった。さらに、腎機能(eGFR)と総ネフロン数に密接な正相関が認められた。本研究はヒトにおいてネフロン数がeGFRを規定することを初めて示した。

研究成果の概要(英文)：Kidneys from 27 Japanese male subjects were divided into three age-matched groups: normotensives (n=9), hypertensive (n=9), and CKD (n=9). Total nephron number (Nglom) and mean glomerular volume (Vglom) were estimated by design-based stereology. Nglom was significantly lower in hypertensives ( $423,498 \pm 89,716$ ) than in normotensives ( $666,140 \pm 159,755$ ) ( $P < 0.001$ ), even though eGFR was similar in the two groups ( $P = 0.19$ ). CKD patients ( $312,277 \pm 91,160$ ) had significantly fewer nephrons than hypertensives ( $P < 0.05$ ) and normotensives ( $P < 0.0001$ ). Nglom was the best morphological predictor of eGFR ( $R^2: 0.46$ ;  $P < 0.001$ ). This study shows for the first time in humans that nephron number predicts eGFR.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：ネフロン数

## 1. 研究開始当初の背景

個人のネフロン数は、各々における生理的腎機能や病的状況での腎の適応反応の根幹に関わる因子であり、CKD の病態を考える上で極めて重要である。近年、腎疾患のない正常人の剖検研究において、ネフロン数に予想された以上の個体差が存在することが報告され、その差は最大で約 10 倍ともいわれている。このような知見から、同じ原疾患や臨床背景であっても CKD の予後が大きく異なる原因の一つとして、個人間のネフロン数の違いによる「潜在的な腎予備能の差」の重要性が認識されるようになった。

ヒトのネフロン数は胎生後期(36週)までに決定され、以降は増加しないとされている。また、出生時体重とネフロン数には相関が認められることから、胎生期の生育環境はネフロン数の決定に強く影響すると考えられている。すなわち、個人のネフロン数の決定には、人種や遺伝的素因のみならず、胎生期における母胎の栄養状態や衛生状況などの環境要因も複合的に関与する可能性がある。また、出生時体重は CKD の病態に密接に関わる高血圧や心血管障害の発症と関連するという疫学研究も多く報告されている。このように胎生期の生育環境が成人後の疾患の発症に関与するとする考え (fetal programming of adult diseases) は腎臓領域のみならず、近年多方面から注目を集めている。

腎臓中の糸球体数(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糸球体数の推計法と考えられている。

## 2. 研究の目的

個人のネフロン数は、各々における生理的腎機能や病的状況での腎の適応反応の根幹に関わる因子であり、慢性腎臓病(CKD)の病態を考える上で極めて重要である。本研究では Stereology を用いた標準的な方法によって剖検腎の糸球体数を計測し、日本人の総ネフロン数について、個体差、臨床背景との対比や他人種との差異について明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

当該施設における剖検症例のうち、腎疾患の既往がなく、死後変化も含め組織学的に明らかな腎障害が認められない剖検例を対象とする。剖検腎は摘出後灌流固定し、サンプル切片の作成、包埋、薄切、染色を経て、腎容積の計測(micro fiche)、ネフロン数の計測(physical dissector)および計算式による各値の算出を行う。検体の薄切以降のプロセスに関しては共同研究施設であるモナッシュ大学解剖・発生学研究室において解析を行う。得られた計測値について、対象例の臨床背景との対比、さらに諸外国の研究結果との比較検討を行う。

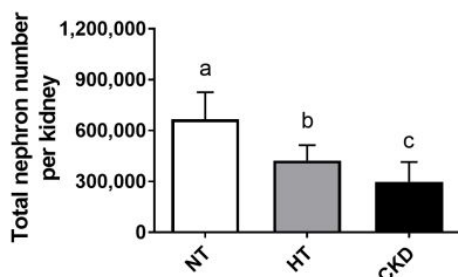
剖検例の基本プロフィール(年齢、性別、人種、身長、体重、体表面積)、既往歴(特に高血圧、心血管疾患)、死因、死後時間、腎機能、腎重量(両腎重量、灌流前後重量、固定前後腎重量)などをもとに、計測値との対比および統計学的解析を行う。さらに諸外国からの報告結果との対比および比較検討を行う。

## 4. 研究成果

これまでに、50例以上の日本人剖検腎を検体処理、モナッシュ大学へ空輸し、ネフロン数の計測を終了した。年齢を一致させた、腎機能正常血圧群(9例)、腎機能正常高血

圧群（9例）、慢性腎臓病群（9例）の3群間での比較を図1に示す。

図1



腎機能正常血圧日本人の総ネフロン数は666,140±159,77と、既報に照らし最も少ないアポリジニーやデンマーク人と同程度であった。また、日本人健常群と比較して腎機能正常高血圧群は37%、慢性腎臓病群は55%総ネフロン数が少なかった。さらに、腎機能(eGFR)と総ネフロン数に密接な正相関、糸球体容積と総ネフロン数に密接な逆相関が認められた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計3件)

1. Kanzaki G, Puelles VG, Cullen-McEwen LA, Hughson MD, Hoy WE, Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T, Bertram JF. Low nephron number in Japanese subjects without overt renal disease. The 2016 Asian Pacific Congress of Nephrology, Sep. 2016, Perth.
2. Kanzaki G, Puelles VG, Cullen-McEwen LA, Hughson MD, Hoy WE, Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T, Bertram JF. Low nephron number in Japanese subjects without overt renal disease: the effect of race and hypertension. Annual

meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 2016, Chicago

3. Kanzaki G, Puelles VG, Cullen-McEwen LA, Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T, Bertram JF. A clinical perspective of glomerular hyperfiltration in health and disease. Annual meeting of the American Society of Nephrology, Nov. 2016, Chicago.

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

坪井伸夫 (TSUBOI, Nobuo)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号: 40408422

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )