

各種動物の腎臓標本における ボーマン嚢周長と糸球体面積の計測

徳永 智典^{1), 2)}, 河野 宏貴³⁾, 尾崎 誠一²⁾, 洲崎 悦子^{1), 3)} *

¹⁾ 就実大学大学院医療薬学研究科

²⁾ 国立病院機構岩国医療センター薬剤部, ³⁾ 就実大学薬学部人体構成学研究室

Measurement of the circumference of Bowman's capsule and the area of glomerulus in the renal specimens of various animals

Tomonori Tokunaga^{1), 2)}, Hiroki Kouno³⁾, Seiichi Osaki²⁾, Etsuko Suzaki^{1), 3)} *

¹⁾ *Graduate School of Clinical Pharmacy, Shujitsu University,*

²⁾ *National Hospital Organization Iwakuni Clinical Center,*

³⁾ *Laboratory of Structure and Function of the Body, School of Pharmacy*

(Received 26 October 2017; accepted 27 November 2017)

Abstract: The commercially-available renal specimens of various animals, which were human, monkey, pig, cat, rabbit, rat and mouse were examined. In each specimen, the renal cortex was divided into three regions; inner, middle and outer regions, and in order to know the size of the renal corpuscle, the circumference of Bowman's capsule and the area of the glomerulus were measured in each region. It became clear in all animals examined that the size of renal corpuscles differed depending on the regions; the corpuscles in the inner regions were bigger than those in the middle and outer regions, and they had a tendency to become smaller from the inner toward the outer region. The results showed that the size of the renal corpuscle would differ even in the normal kidney, therefore, it is necessary to carefully evaluate the glomerular hypertrophy and atrophy in pathological conditions.

Keywords: Bowman's capsule; glomerulus; animal specimens; diabetic nephropathy

緒言

著者らはこれまで、糖尿病性腎症に着目をした研究を行ってきた。糖尿病における三大合併症の1つである糖尿病性腎症は、最終的に腎不全、透析療法へと進行し、患者のQOLや生命予後お

よび医療経済的観点から、最も深刻な合併症と言える¹⁾。糖尿病性腎症の初期においては微量アルブミン尿が検出される一方で、病的には腎小体肥大やろ過過剰を生じることが知られている²⁾。そこで、この腎症についての知見を深めるた

めに、肥満・2型糖尿病モデルマウス(*ob/ob* マウス: C57BL/6JHamSlc-*ob/ob*)とそのコントロールマウス(C57BL/6JHamSlc-+/+)の腎臓標本を用いて、腎小体肥大の評価について検討を試み、腎小体肥大が糖尿病性腎症を早期に検出するためのランドマークとなるかについての可能性を詳細に検討してきた。腎小体サイズについては、コントロールマウスと *ob/ob* マウスについて、各々雄性10週齢、20週齢の動物を用いて作製した HE 染色標本において、腎皮質を表層側、中間部、髄質側の3領域に分けて、領域を区別した詳細な計測を行ってきた⁴⁾。これまでの結果の1つとして、コントロールマウスにおいて、髄質側に存在する腎小体が他の2領域と比較して有意に大きいことが明らかとなった。これは *ob/ob* マウスにおいても同様であった。すなわち腎小体肥大を評価する際には、まず、正常での腎皮質における領域差を区別して慎重に検討する必要があることが示された。そこで今回、他系統のマウスおよび他種の動物、さらにはヒトにおいても、「腎皮質の領域によって腎小体サイズが異なるのであろうか」という疑問に答えるため、市販されている各種動物の腎臓標本を用いて観察・計測を試みた。

方法

市販されていて入手可能な以下の各種動物の腎臓標本を用いた。human, rat, mouse は各2種類、monkey, pig, cat, rabbit は各1種類、計10種類の標本を用いた。human 標本①, pig 標本①, cat 標本①, rat 標本①, rat 標本②は、日本スリービー・サイエンティフィックより購入した。human 標本②, monkey 標本①, mouse 標本②は京都化学より購入した。rabbit 標本①は WRAYMER より購入した。mouse 標本①は KENIS より購入した。

これらの標本を顕微鏡 BZ-9000(キーエンス社)を用いて観察し、各腎臓の断面に見える腎小体を構成しているボーマン囊の周長と糸球体面積を測定した。計測方法は文献⁴⁾に従って行った。す

なわち、腎皮質を髄質側(inner)、中間部(middle)、表層側(outer)の3つの領域に分け、対物レンズ10倍で観察しながらこの3つの領域から各1個で計3個の腎小体を1セットとし、それぞれの領域に存在する腎小体についてボーマン囊の周長および糸球体の面積を測定した。任意の6ヶ所(6セット; 6×3領域=計18個)において、領域ごとにボーマン囊の周長(μm)と糸球体面積(μm^2)の平均値を算出した。

結果・考察

全標本に共通しているのは、ボーマン囊周長、糸球体面積ともに髄質側から表層側(inner → middle → outer)に向かうにつれて、数値が減少していることである(図1および図2)。すなわち、腎小体は髄質側より表層に近い方が小さい傾向にあることがわかった(図1, 図2)。一方で mouse 2のみがやや異なる傾向を示し、表層側の方がわずかに中間部より大きい値であった。個体によって多少異なることもあるが、全体としては動物種によらず、髄質側で大きく中間部から表層側に向かって徐々に小さくなる傾向にあると言える。また、徐々に小さくなるが、髄質側で大きいことが顕著であり、髄質側と中間部の大きさが違うほどには中間部と表層側の大きさは異なっていなかった。

著者らの先行研究⁴⁾の10週齢コントロールマウスでは、各領域におけるボーマン囊周長(μm)の平均値は、inner: 291.0, middle: 212.8, outer: 205.5であり、糸球体面積(μm^2)の平均値は、inner: 4524.3, middle: 2593.5, outer: 2412.9であった。今回計測した mouse 標本では、ボーマン囊周長(μm)の平均値は、inner: 397.3, middle: 337.0, outer: 312.3であり、糸球体面積(μm^2)の平均値は、inner: 9194.0, middle: 6259.1, outer: 5326.6であった。今回の mouse の方がボーマン囊の周長と糸球体面積のいずれも1.3~2倍と大きく、同じ mouse であっても種類等によって大きさが異なると考えられた。しかし、先行研究も

今回も、髄質側で大きく中間部から表層にむかって徐々に小さくなるという傾向は同様であった。また、髄質側が顕著に大きいことと比較すると、中間部と表層側の大きさの違いは小さく、特に先行研究での差異の方が小さかった。今回測定した動物の中では、中間部と表層側の大きさの違い(割合)が最も小さかったのは pig であり、先行研究での差異よりも小さかったが、動物によってバリエーションは存在すると推測される。その中で、mouse は中間部と表層側の大きさの差が比較的小さい傾向があるようである。

一方で、先行研究⁴⁾での *ob/ob* マウスやそのコントロールマウスの計測結果と今回計測した mouse 標本の領域による変化率=髄質側/皮質側を計算すると、ボーマン囊の周長で 1.2~1.3 倍、糸球体面積で 1.6~1.7 倍の変化率であり、計測値そのものは異なっているが、髄質側にある腎小体の方が皮質側にあるものより大きく、その変化率はほぼ同じであることがわかった。

皮質領域を分けて腎小体計測を行っている先行研究は非常に限られる。1977年の論文⁵⁾では、電子顕微鏡的に詳細な測定がなされているが、例数が少ないことと腎皮質の領域を2つにしか分けていないため、領域差が明瞭ではなかった。著者らの先行論文⁴⁾や本研究では腎皮質を3領域に分けて比較検討することで、より明確に領域差を示すことができた。

臨床応用的には human での計測結果が重要となる。human での各領域のボーマン囊周長(μm)の平均値は、inner : 582.9, middle : 511.7, outer : 485.6 であり、糸球体面積(μm^2)の平均値は、inner : 20097, middle : 15974, outer : 14017 であった。human においてもボーマン囊周長と糸球体面積共に、表層側に向かうにつれて減少する傾向にあった。本研究で用いている human の標本についての詳細な情報(年齢、性別、病歴、採取状況等)はなく、また、ヒトサンプルの入手が困難な現代においては、例数を増やしてより正確な平均計測値を求めることも難しい。今回、ヒトに

おいても皮質領域によって腎小体のサイズが異なる傾向があることを示せたことは、病理解析的には有用な情報であると考えられる。

また、各種動物のボーマン囊周長と糸球体面積を比較すると、human の腎小体は monkey, pig, cat, rabbit, rat, mouse よりも大きいという結果であった。腎小体は、各動物の腎臓の大きさやその動物特有の大きさによる固有の値をもつと考えられる。cat, rabbit, rat, mouse の腎臓は、体の大きさから考えても human よりも当然小さいと考えられ、腎小体も図1および図2でわかるように、human の 60~70%程度の大きさであった。一方で、human の腎臓は片側が 150 g 程度、mouse では 0.25g 程度であり⁶⁾、腎臓重量として比較すると 600 倍以上も大きく異なっている。しかし、腎小体の大きさは動物間でさほど異ならず、大きく異なっても3倍程度であった。動物によって固有の大きさの腎小体をもつが、体や腎臓の大きさほど大きく変化はせず、腎小体が機能を果たすための一定の大きさが確保されているのであろう。

糸球体は、髄質と皮質の境界を走行する弓状動脈から小葉間動脈が伸び、さらに分岐した輸入細動脈による毛細血管の糸玉として形成されている。図3に示すように、糸球体はその位置により表在・中皮質糸球体と傍髄質糸球体の2つに区別される⁷⁾。前者は腎皮質の表層側や中間部に存在し、後者は、髄質に近いところに存在する。また、傍髄質糸球体から出る輸出細動脈は直血管(直細動脈)を分岐し、長いヘンレのループを囲むように皮質から髄質に向かって伸びて髄質血行路を形成しているので、傍髄質糸球体から出る輸出細動脈の血流が滞ると髄質全体の虚血につながる。この重要な血流を保つ傍髄質領域に分布する動脈は、弓状動脈直後の比較的太い小葉間動脈から分岐しており、それに続く輸入細動脈もその他の領域のものより太くなっている。従って、その他の領域に存在する糸球体と比較すると、傍髄質糸球体

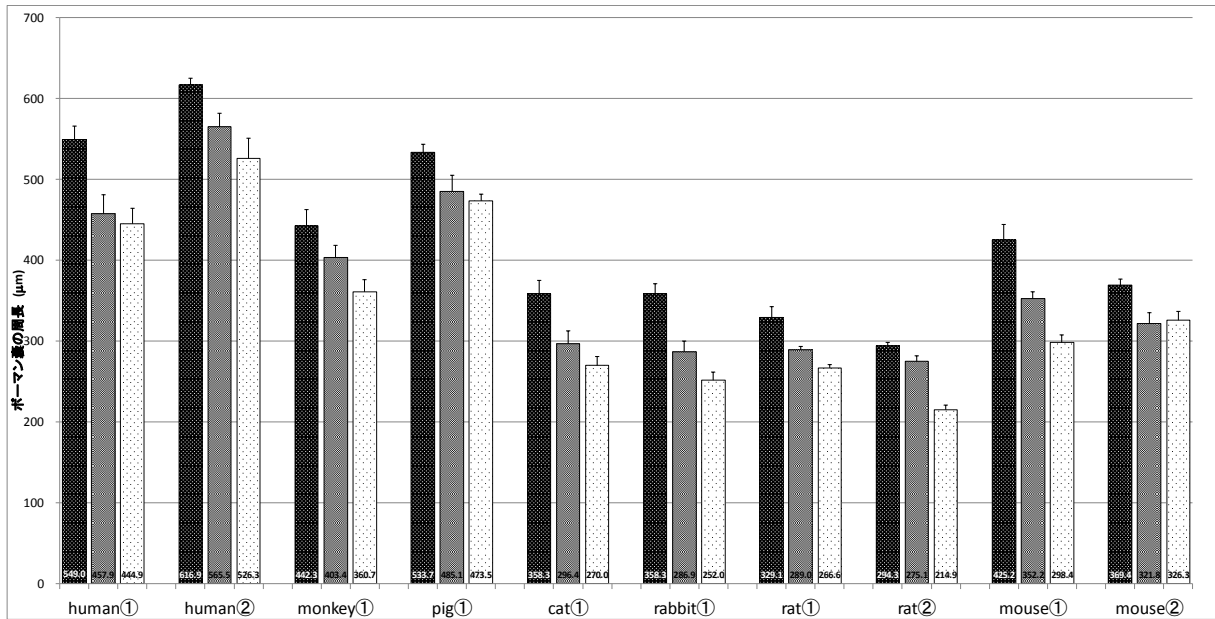


図1. 各種動物における「ボーマン囊の周長(μm)」の平均値
各標本の3本の棒グラフは、各領域の値を示している。

髓質側(inner)
 中間部(middle)
 表層側(outer)

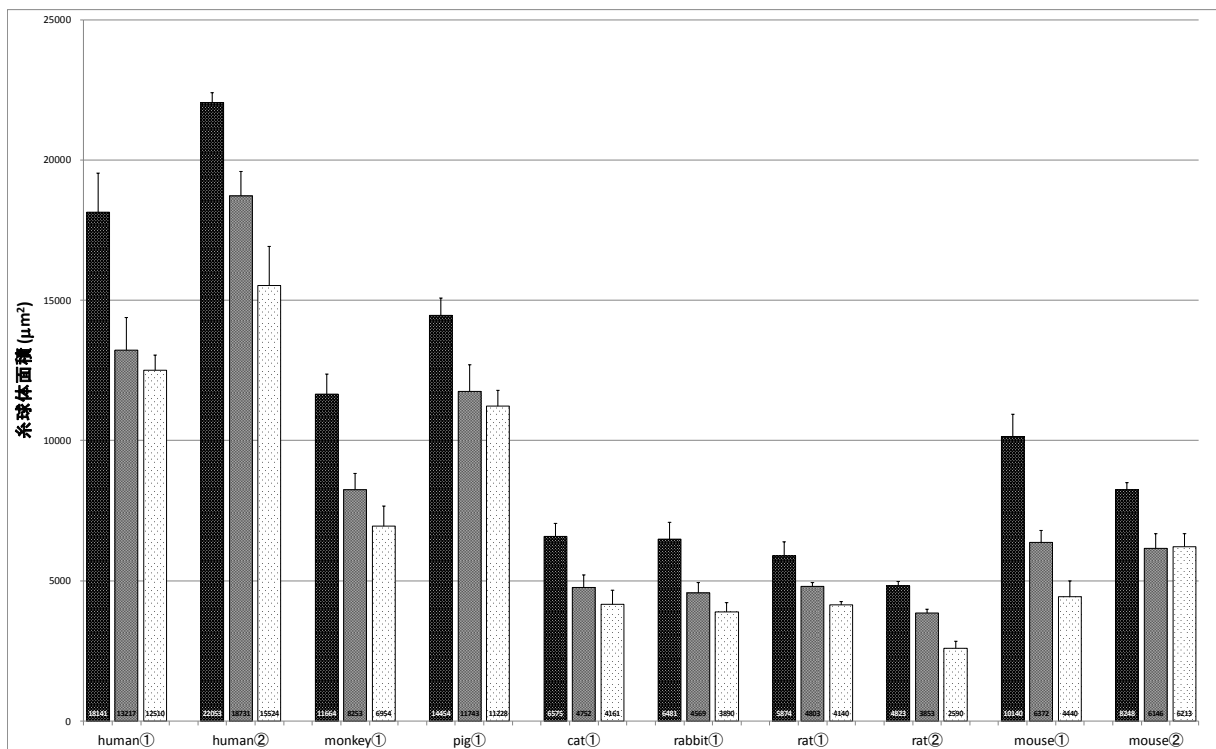


図2. 各種動物における「糸球体の面積(μm²)」の平均値
各標本の3本の棒グラフは、各領域の値を示している。

髓質側(inner)
 中間部(middle)
 表層側(outer)

は太い輸入細動脈から形成されるサイズの大きい糸球体であると考えられる。一方で、表層側や中間部にある腎小体が髄質側に比べて小さくなるのは、大きな樹の枝が分枝して木梢では細い枝になるように、より末梢側では血管が細くなり、さらに分岐も多くなって輸入細動脈が細くなるので、糸球体も髄質側ほど大きくはないと推測される。以上のことから解剖学的に考察すれば、正常動物において表在・中皮質糸球体の方が、傍髄質糸球体より小さくなるであろうことは妥当に考察される。

また、本研究と先行研究での結果ともに、髄質側の腎小体が大きいことが顕著であり、それに比して中間部や表層側のものは大きく異なっていないことも、腎皮質には基本的に異なる血管系に関連した2系統の糸球体:傍髄質糸球体と表在・中皮質糸球体が存在することによって説明できる。髄質側の腎小体は弓状動脈に近い太い輸入細動脈から形成されることで

顕著に大きく、一方で中間部や皮質側に存在する腎小体は細い小葉間動脈から分岐する同系統のものであり、表層に行くほど小さくなる傾向はあるが、同じ系統を反映して大きくは異ならないと考えられる。

著者らは糖尿病性腎症に興味を抱いて組織学的検討を行っている。糖尿病性腎症で実際に腎生検が行われることは少ないが、「微量アルブミン尿」を超える臨床的診断法の開発が待たれ、診療水準向上を目指した病理学的調査・研究も行われている⁸⁾。また、糖尿病性腎症に限らず、IgA腎症のようなメサンギウム増殖性腎炎、C型肝炎に続発する膜性増殖性糸球体腎炎、急性腎炎で見られる管内増殖性腎炎などはいずれも、糸球体が増殖性の変化を示し、病理所見が診断に重要となる腎疾患である⁹⁾。よって、本研究の結果は、病態を適正に評価するために重要な基礎的情報を提供しているといえる。

まとめとして、腎小体は髄質側で大きく中間部

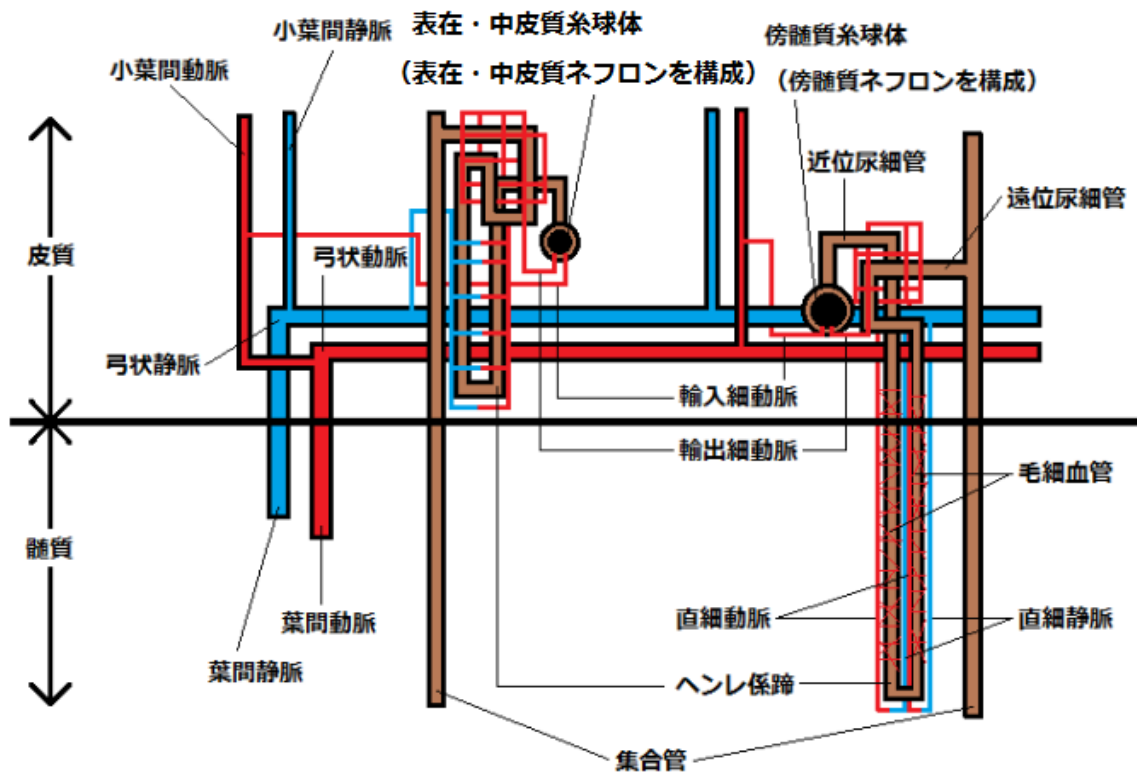


図3. 表在・中皮質糸球体と傍髄質糸球体の血管路

から表層側に向かって徐々に小さくなる傾向があることを、ヒトを含む各種動物において示すことができた。腎臓の病態を動物実験および臨床現場で問題にする場合には、正常においても腎小体の大きさに領域差が存在することを念頭に置く必要があることを強調したい。

引用文献

- 1) 糖尿病ネットワーク：糖尿病の調査・統計・数学，2017年4月改訂 <
<http://www.dm-net.co.jp/calendar/chousa/>. >
- 2) Thomson, S.C., Vallon, V. and Blantz, R.C.: Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration, *Am. J. Renal Physiol.* 286: F8-F15 (2003).
- 3) Reidy K, Kang HM, Hostetter T and Susztak K: Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *J. Clin. Invest.* 124: 2333-2340 (2014).
- 4) Tokunaga, T. Fujiwara, Y. Matsushita, M. et al.: Glomerular Hypertrophy and Hyperfiltration in Obesity-Related Diabetic (*ob/ob*) Mouse, *Anal. Quant. Cytopathol. Histopathol.* 39: 223-230 (2017).
- 5) Olivetti, G., Anversa, P., Rigamonti, W. et al.: Morphometry of the renal corpuscle during normal postnatal growth and compensatory hypertrophy. A light microscope study, *J. Cell. Biol.* 75: 573-585 (1977).
- 6) 岩城隆昌, 山下廣, 早川敏之：マウスの断面解剖アトラス A Color Atlas of Sectional Anatomy of the Mouse, 丸善, 東京, 2001, pp. 153.
- 7) 坂井建雄：初心者のための腎臓の構造. 日腎会誌 2001 ; 43 : 572-579.
- 8) 和田隆志, 湯澤由紀夫 監修：糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き, 東京医学社, 2015.
- 9) 片渕律子：腎生検診断 Navi(改訂第2版), p20-24, p32-33, メジカルビュー社, 2016.