腎糸球体細胞と基底膜の病理

代 田 欣 二

麻布大学獣医学部（神奈川県相模原市淵野辺 1-17-71, 〒229）

Pathobiology of Glomerular Cells and Basement Membrane

Kinji SHIROTA

School of Veterinary Medicine, Azabu University, Sagami-hara-shi, Kanagawa-ken 229, Japan

近年の腎臓病学，特に糸球体疾患に関する研究の発展はめざましく，その発症や進行に関与する様々な因子やメカニズムについて多くの知見が得られている。また，基礎的研究とともに人の糸球体疾患，とりわけ糸球体腎炎の対症療法や根本療法も著しい進歩を遂げつつある。動物では腎疾患がかなり進行しその病態が慢性腎不全の末期に至らなければ異常は発見されにくく，偶然に蛋白尿が確認されたとしても腎生検による原疾患の診断や積極的な治療がなされる機会は少ないことから，実際に腎疾患として臨床上問題になっているのは犬や猫に高率にみられる慢性腎不全で，現在，その治療対策に多大な努力が払われている。

一般に，慢性腎疾患では一旦腎機能の低下が始まれば，原疾患の病因や初発病変の部位を問わずその進行を阻止することは難しく，また，初発病変が鎮静化したと思え

る時期でも腎不全は進行する。病理形態学的に糸球体硬化はそのネフロンに不可逆的濾過率の低下を意味するが，その進行には腎疾患の病因とは別の共通のメカニズムが存在するらしく，これには糸球体構成細胞の動態も深く関わっている。

糸球体は，毛細血管を形成する血管内皮細胞と糸球体基底膜（GBM），そして尿管上皮からボウマン嚢上皮に連続し，毛細血管を上から包み込むように存在する上皮細胞（足細胞），毛細血管の間に介在するメサンギウムから構成されているが（図1）⁴²⁾，近年，単離糸球体からこれらの構成細胞を培養することが可能になり，個々の糸球体構成細胞について様々な知見が得られるようになった⁷⁴⁾。また，細胞外基質（ECM）に関する研究や，成長因子をはじめとする様々なサイトカインの発見とその生物活性に関する研究の進展により，糸球体疾患における構成要素の様々な動態が，病変の修飾，進展に深く関わるようになってきた。

本総説では糸球体疾患の病態に関わるこれら糸球体構成細胞，GBMの動態について，最近の知見を中心に概説する。

糸球体における選択的濾過とGBM

糸球体の毛細血管壁は水や電解質の透過性が非常に良く，アルブミンおよびそれ以上の分子量の物質はほとんど透過されない。糸球体における高分子の透過を限定する因子としては，糸球体内の血行動態，毛細血管水圧と膠質浸透圧の差，濾過される高分子蛋白の分子サイズ，荷電，分子形態や変形性，毛細血管壁形態学的，生化学的および物理学的特性などがあげられ，これらの因子が共同して選択的濾過が営まれている³²⁾。

糸球体の選択的濾過に関する形態学的な研究には種々のトレーサーが用いられ，これらを生体に注射した時，トレーサーが糸球体毛細血管壁のどの部位に到達するかについて電顕的観察が行われてきた。当初は透過する物質の分子サイズのみによって透過性が規定されるという仮説に基づいて実験が行われており，GBMが唯一の障

図1 糸球体の構成要素

（引用文献42）を改変

図2 糸球体毛細血管壁 (図3参照). 矢印はスリット膜.
兎の腎臓. E:上皮細胞, C:毛細血管腔

図3 糸球体毛細血管壁の構造

図4 糸球体基底膜の陰性荷電部位 (黒い点). 特に外透明層に密に分布する. 豚の腎臓. PEI 浸漬法.

壁であるとする説 (single barrier 説), また GBM は目の粗いフィルターでさらにその外側に存在する上皮間隙膜 (スリット膜) がより細かいフィルターとしての機能を持つという説 (double barrier 説) が唱えられていたが, どちらの説にも矛盾点があった³²⁾.

RENNKE ら⁶¹⁾は分子サイズが等しく, 等電点の異なるフェリチンをトレーサーとして用い, 等電点の高いフェリチン程 GBM の透過性の良いことを示し, 初めて GBM に陰性荷電が存在することを示唆した. その後, 多くの研究者により様々な検討がなされ, 現在 GBM は糸球体毛細血管壁の選択的透過に中心的役割を担い, サイズ・バリアーとチャージ・バリアーという2つ障壁を持つと考えられるようになった.

GBM は微細形態学的に電子密度の高い中心部 (緻密層) とその血管腔側 (内透明層), 上皮細胞側 (外透明層) の電子密度の低い部分の3層で構成されている (図2, 3, 4). この3層構造は発生段階で上皮側の基底膜と内皮の基底膜が融合してできるとされていたが^{26, 47)}, 2つの基底膜の融合によるのではなく, 上皮性の基底膜主体で発生するとの観察結果も示されている⁸⁰⁾. GBM の構成成分としては生化学的, 免疫組織化学的解析よりIV型コラーゲン, ラミニン, ヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG), エンタクチンなどが知られているが^{26, 47)}, 人の糸球体腎炎^{81, 82)}や実験腎炎⁴⁴⁾では GBM の陰性荷電が減少, 消失すること, 陽性荷電分子 (塩基性フェリチン) を兎に静注すると GBM や上皮細胞の陰性荷電が失われ蛋白尿が惹起されること⁹⁾, また, 糸球体毛細血管内に集簇した好中球や血小板より放出された塩基性蛋白が GBM に結合し, その荷電を中和すること¹⁴⁾など糸球体障害時におけるチャージ・バリアーの破綻, およびこの破綻と蛋白尿との関連が示され, これらの GBM 構成

成分の中でどの物質がチャージ・バリアーに関与するのかについて様々な研究が行われている. これまでにラットのヒューロマイシンアミノヌクレオシド腎症 (PAN 腎症) の蛋白尿期では GBM の陰性荷電部位が明らかに減少し⁴⁴⁾, この時期には糸球体の HSPG の mRNA が減少し, 回復期には陰性荷電部位と HSPG の mRNA レベルが増加すること⁵⁴⁾, HSPG のグリコサミノグリカン側鎖であるヘパラン硫酸に対するモノクロナル抗体投与でラットに蛋白尿が惹起されること⁷⁹⁾, ヘパリチナーゼで腎臓を灌流すると GBM の陰性荷電が消失し^{33, 39)}, この時高分子物質の透過性が亢進すること³⁴⁾など重要な実験成績が示され, 現在, GBM のチャージ・バリアーを担う陰性荷電物質として HSPG が最も重要であろうと考えられるようになった.

また, GBM のサイズ・バリアーすなわち分子篩についてはその分子構造よりIV型コラーゲンが主体をなすと理解できるが, GBM における篩構造を実際に観察することは難しかった. しかし最近, 人やラットの GBM に径約3~4nmの立体網目構造 (meshwork) が存在することが報告され, それがIV型コラーゲンの分子構造に一

図5 糸球体基底膜を構成するIV型コラーゲンの構造
(引用文献26)を改変

致することが示唆されている⁶⁶⁾。また、太田は⁵⁸⁾ GBMの観察法として tissue negative staining 法を考案し GBMの網目構造を観察したが、正常腎ではこの網目がアルブミン分子より小さいのに対し、ネフローゼ症候群の患者では網目構造中にアルブミン分子が自由に通過できると考えられるトンネル様の空洞が形成されていることを見出し、糸球体障害時に GBMの網目が破綻していることを形態学的に示した。

正常 GBMのIV型コラーゲンでは $\alpha 1$ (IV) ~ $\alpha 5$ (IV) と呼ばれるポリペプチド鎖が3本、らせん状に絡まり、NC1、3重螺旋部、NC2、7Sというドメインを持つ分子が構成されている(図5)。非コラーゲン領域であるNC1は分子のC末端に、NC2はN末端の7S領域に連結して存在している。従来、IV型コラーゲンの分子構成としては $[\alpha 1$ (IV)]₂ $\alpha 2$ (IV) というヘテロトリマーが知られていたが、最近になって $\alpha 3$ (IV)、 $\alpha 4$ (IV)、 $\alpha 5$ (IV) 鎖の存在が明らかになり、さらに何とおりかの分子構成が考えられているが、現在までのところ証明されていない⁸⁰⁾。GBMではこれらの分子がNC1および7S領域で互いに連結し立体網目構造の骨組みを形成している(図6)。

抗GBM抗体による人の疾患の中で、Goodpasture

図6 糸球体基底膜構成成分の配列と分布
(引用文献26)を改変

症候群は重度の糸球体腎炎と肺出血を特徴とする自己免疫疾患であるが⁸³⁾、本症における抗GBM抗体に対応する抗原(Goodpasture抗原)が $\alpha 3$ (IV) 鎖のNC1ドメインであることが最近わかってきた²⁶⁾。また、人の遺伝性腎炎の1つであるAlport症候群では、電顕的にGBMの非薄化、層状化、網状化など高度の形態学的障害があり、臨床的に蛋白尿、血尿と進行性の腎機能障害が認められる¹⁶⁾。本病患者腎組織とGoodpasture症候群患者の抗GBM抗体が反応しないこと、腎移植をうけた本病患者に $\alpha 3$ (IV) 鎖に特異的な抗GBM抗体ができ、これにより移植腎の糸球体腎炎や拒絶反応が起こること、さらに本病患者GBMの生化学的分析結果からAlport症候群のGBMでは $\alpha 3$ (IV) 鎖を欠くことが強く示唆され、このことから $\alpha 3$ (IV) 鎖がGBMの構造と機能にとって重要であることが知られるようになった^{25, 26)}。

メサンギウム細胞の特徴

メサンギウムは糸球体毛細血管係蹄間に認められる領域で、メサンギウム細胞およびメサンギウム基質と呼ばれる細胞外基質(ECM)から構成されているが、長い間、糸球体の支持組織として考えられていた。事実、ハブ毒などによりメサンギウムが障害を受けるとメサンギウムの崩壊(mesangiolysis)、毛細血管腔の融合拡大が起こり糸球体に微小血管瘤が形成される^{50, 51)}。

メサンギウム細胞は1933年ZIMMERMAN⁸⁹⁾によって確認、提唱された細胞で、電顕的に糸球体の末梢部のメサンギウム細胞から血管極部に存在する糸球体外メサンギウム細胞(ゴールマハティ細胞, lacis細胞)に至るまで“gap junction”を介して連絡しており、これらは1種の機能的合胞体(functional syncytium)を形成し

図7 メサンギウム細胞のギャップ・ジャンクションによる連絡.
(引用文献86)を改変

ていると考えられている(図7)⁶⁰⁾。また、細胞質には多量の間径フィラメントおよびマイクロフィラメントがあり、免疫組織学的にメサンギウム細胞にアクチンが存在することが報告され¹⁰⁾、さらに単離糸球体よりメサンギウム細胞を培養する技術が確立されて以来、培養系での増殖態度⁷⁴⁾、細胞内の収縮蛋白の構成²⁸⁾が血管平滑筋のそれに類似すること、またその細胞表面にアンジオテンシンIIのレセプターが存在し収縮能を持つこと^{5,23)}、細胞内質内に α -smooth muscle actinを持つことなどが示された^{2,22,30)}。発生学的にも毛細血管壁の“primitive pericyte”が特殊な平滑筋類似細胞へ分化したものといわれ^{86,87)}、メサンギウム細胞の平滑筋類似細胞(smooth muscle-like cell, modified smooth muscle cell)としての特徴が次々と明らかにされている。尿細管-糸球体フィードバック機構は糸球体の血行動態を調節する重要なメカニズムであるが、メサンギウム細胞は収縮することにより周囲の毛細血管の内径や血圧を変化させ、この機構のエフェクターとして糸球体濾過の調節に重要な役割を担っているのではないかと想像されている^{27,41)}。また最近、ラットのメサンギウム細胞表面にはThy-1抗原が存在することが明らかになった^{29,53,84)}。

メサンギウムにおける異物処理

メサンギウム細胞は細網内皮系の細胞と考えられていた時期もあり、実験的にはメサンギウムに流入した物質を取り込む^{15,67,71)}。しかし、一般に生体内でのメサンギウム細胞の貪食は活発ではないと考えられており、現在、メサンギウム細胞は細網内皮系(単核食細胞系)に属する細胞とはみなされていない⁴⁹⁾。また、ラットのメサン

ギウムには固有のメサンギウム細胞(intrinsic mesangial cells)のほか、Ia抗原、白血球共通抗原陽性の貪食細胞(resident Ia antigen-bearing cells)が存在することが知られている^{64,65)}。

実験的に種々のトレーサーを動物に注射するとそれらがメサンギウムに流入する現象が観察され、このことからメサンギウムには糸球体毛細血管から血漿成分が常に流れ込んでいと考えられるようになった^{21,35)}。この流路はmesangial channelと呼ばれているが、ここに流入した物質の運命についてはメサンギウムに貯留する場合、メサンギウム細胞、Ia陽性細胞または一次的に侵入してきた単球/マクロファージに取り込まれ処理される場合、末梢のメサンギウムより血管極に達し、さらに緻密斑を通り抜け尿細管の中に排出される場合、メサンギウムから再び毛細血管の中に戻る場合、メサンギウムからボウマン嚢腔に入り排泄される場合などが実験的に証明ないし想定されている^{15,43,45,67)}。また、この流路が糸球体周囲の間質液、リンパの流れに連動していることも実験的に示されている^{75,76,85)}。このメサンギウム流路は一種の生理的異物処理機構として重要であると考えられているが、流入物質が免疫複合体やサイトカインなどの生理活性物質でメサンギウム細胞の増殖や基質の合成を促進する場合、それは病理学的に重要な意義を持つ^{13,36,49)}。

著者らは豚の糸球体メサンギウム、糸球体外メサンギウムおよび緻密斑に硝子滴状物(HD)が出現することがあり、しかもしばしば高度のメサンギウム障害を伴っていることをみだした^{68,77)}。この変化は人の先天性心疾患に伴う糸球体病変においても形成され、豚の病変との類似性も認められているが、詳しい検討はなされていない^{52,63)}。豚のメサンギウムのHDは免疫グロブリンやアルブミンを含み、特殊染色から蛋白再吸収によって形成される近位尿細管上皮細胞内HDに類似する。また、微細形態学的、免疫組織学的にHDを持つ細胞はメサンギウム細胞の特徴を備えていることから、この豚の糸球体におけるHD形成は糸球体障害に伴いメサンギウムへの高度の高分子物質の流入が起り、それが血管極に流れる過程で一部がメサンギウム細胞、糸球体外メサンギウム細胞に取り込まれ形成されたものと考えられた⁶⁹⁾。この病変は生体内でのメサンギウム流路の存在および病的状態におけるメサンギウム細胞の高分子物質取り込みを示す重要な所見と考えられる。

メサンギウム細胞の増殖コントロール

メサンギウム細胞のターンオーバーは正常状態では非常にゆっくりとしているらしく、生体内では種々のサイトカイン、ホルモンそして細胞外基質によって厳密にコントロールされていることが最近わかってきた⁷²⁾。いっ

ばう、多くの糸球体疾患においてはメサンギウム細胞の増殖および基質の増加がしばしば起こり、時にメサンギウム基質の著明な増加により糸球体は硬化という非可逆的な状態に陥る⁷⁰⁾。したがって、この細胞の動態をコントロールするメカニズムの解明は腎臓病学の重要な課題である。近年、成長因子をはじめ種々のサイトカインやホルモンなどがメサンギウム細胞の動態に深く関与することが知られるようになり、次々と新しい知見が認められるようになった⁷²⁾。

In vitro においてメサンギウム細胞の増殖を促進するものとしては血小板由来成長因子 (PDGF)、塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)、インスリン様成長因子-I (IGF-I)、インスリン、インターロイキン-1 (IL-1)、インターロイキン-6 (IL-6)、上皮成長因子 (EGF)、エンドセリン、腫瘍壊死因子- α (TNF- α) など、また、逆に抑制するものとして心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、腫瘍化増殖因子- β (TGF- β) があげられている。また、*in vivo* での研究では SV-40 の T 抗原 (癌遺伝子産物)、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、IL-6 のトランスジェニックモデルにおいてメサンギウム増殖性糸球体腎炎、糸球体の肥大、糸球体硬化が惹起されている。また、ヘパリンは *in vivo* において細胞増殖を抑制することが知られており、*in vitro* においても細胞増殖を抑え、ECM の合成や組成を制御しているらしいことがわかっている。糸球体上皮や内皮細胞はメサンギウム細胞の増殖を抑制するヘパリン様物質を *in vitro* で産出することから、ヘパリンは糸球体構成細胞のターンオーバーに何らかの役割を担っていることが想像される。

メサンギウム細胞の増殖をコントロールする物質の多くはマクロファージ、血小板、Tリンパ球などの血液細胞や内皮細胞、糸球体上皮細胞より放出され、傍分泌 (パラクライン) によりメサンギウム細胞に作用すると考えられるが、IL-6、IL-1、TNF- α 、IGF-I や PDGF などはメサンギウム細胞から放出され、かつそのレセプターがメサンギウム細胞自体に発現することから、これらは自己分泌 (オートクライン) により作用するらしい (図8)。

メサンギウム細胞とメサンギウム基質

メサンギウム基質はメサンギウム細胞で産生されるがその構成成分は GBM と類似し、IV および V 型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン、プロテオグリカン、エンタクチンなどの ECM で^{36, 70)}、メサンギウム細胞表面にはこれらの ECM に対するレセプターとして $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 1$ などのインテグリンが認められている^{17, 40)}。最近、TGF- β が生体において ECM 産生のコントロールに関与していることが知られるようになり⁶²⁾、糸球体ではメサンギウム細胞に作用し、その増殖を抑制

図8 糸球体における自己分泌と傍分泌 Ep: 上皮細胞, En: 内皮細胞, M: メサンギウム細胞

するいっぽう、IV型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチン、プロテオグリカンの合成を増加させることが報告されている^{11, 36, 72)}。ラットの抗胸腺抗体によるメサンギウム増殖性糸球体腎炎ではメサンギウム基質が増加するが、Okuda ら⁵⁷⁾はこの際に糸球体における TGF- β mRNA の発現が増加することをみだし、さらに、Border ら¹²⁾はこの実験腎炎における病変はラットに抗 TGF- β 抗体を投与すると軽減されるとの注目すべき実験結果を示している。TGF- β は血小板に多量に含まれるがメサンギウム細胞も産生能を持ち、かつレセプター保有することから、自己分泌因子としてメサンギウム細胞に作用するのであろうと考えられている³¹⁾。

最近、人培養メサンギウム細胞が ECM を分解する中性プロテイナーゼ (metalloproteinases) のみならず、それに特異的なインヒビターを分泌することが示され、これらの酵素が ECM のターンオーバーに重要な役割を担っていることが示唆されている^{19, 46)}。

Yaoita⁸⁸⁾はメサンギウム細胞を異なった2つの ECM 含むゲル内でそれぞれ培養し、細胞増殖、細胞形態そしてプロテオグリカン合成に違いのあることを見出し、Kitamura ら³⁸⁾はメサンギウム細胞を種々の ECM を含むゲル内で培養し、フィブロネクチンはその細胞伸張と増殖を促進し、ラミニンはメサンギウム細胞の遊走を抑制、IV型コラーゲン、ヘパリンプロテオグリカン、HSPG はメサンギウム細胞の伸張、増殖、遊走を阻害することを示したが、これらの結果はメサンギウム基質がメサンギウム細胞の動態をコントロールする因子として重要であることを示している。

メサンギウム細胞の走化性

膜性増殖性糸球体炎などではメサンギウム細胞が増殖

し、メサンギウム領域から毛細血管壁（内皮下）にまで侵入する現象（mesangial interposition）が認められる¹⁶⁾。このようなメサンギウム細胞の“migration”や“redistribution”に関与する因子としてはBARNESとHEVEY^{7,8)}が血小板由来フィブロネクチン、PDGFを報告しているが、さらに最近、TARABOLETTIら⁷⁸⁾によってECMの一つであるトロンボスポンディン（TSP）がメサンギウム細胞に遊走性や付着性をもたらすことを見出した。彼らはTSPがメサンギウム細胞、血小板などで産生、分泌されることから、TSPは糸球体において自己分泌および傍分泌によりメサンギウム細胞に作用するであろうとしている。

糸球体上皮細胞

糸球体上皮細胞はメサンギウム細胞と同様に糸球体のECMを産生すると考えられているが、最近、NAKAMURAら⁵⁵⁾は培養糸球体上皮細胞がTGF- β 1の作用によ

図9 糸球体上皮細胞足突起の融合（矢印）。犬の腎臓。
C：毛細血管腔

図10 糸球体上皮細胞表面の陰性荷電。陽性荷電化した金コロイド（黒い点）が細胞表面に付着している。ラットの腎臓。

りフィブロネクチン、IV型コラーゲン、ラミニン、コンドロイチンおよびデルマタン硫酸プロテオグリカンを産生することを報告し、糸球体障害が起こった際、糸球体内ECMの産生増加に上皮細胞が重要な役割を担うことを示唆した。また、ラットのPAN腎症では上皮細胞によるプロテオグリカン産生障害が蛋白尿発現の一因であろうとされ、上皮細胞がGBMにおける選択的透過に関わることも示されている。KASINATHら³⁷⁾は培養糸球体上皮細胞がエンドセリン-1、-3を産生することを報告し、炎症時には様々なメディエーターが上皮細胞によるエンドセリン-1の産生を増加させ、これが傍分泌因子としてメサンギウム細胞の収縮、それに引き続く有効濾過面積の減少を引き起こすのではないかとの見解を示している。

様々な糸球体疾患において上皮細胞足突起の融合ないし消失が起こることはよく知られているが、従来この変化は蛋白尿の結果とする考え方が支配的であった（図9）。しかし、蛋白尿が足突起の融合に遅れて出現するとの実験成績や^{9,59)}アルブミン負荷による蛋白尿でも足突起は融合しないという報告もあり³⁾、この変化が蛋白尿の原因なのか結果なのか、そして果たして関連するか否かについては明確ではない。また、糸球体障害時には上皮細胞のGBMからの剥離が認められることがあり、これが糸球体の荒廃と深く関わっているとされている。最近、糸球体上皮細胞にはフィブロネクチン、ラミニン、コラーゲンの細胞表面レセプターとして、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_5\beta_1$ インテグリンが存在することが示されているが^{1,17,18,40)}、これらのインテグリンの変化と上皮細胞の剥離は密接に関連した現象であると考えられる。

上皮細胞の表面にはシアル酸を主成分とした外被（Cell coat）があり、強く陰性に荷電している（図10）。蛋白尿を示すラットのPAN腎症ではGBMのみならず上皮細胞表面の陰性荷電も消失することが示されているが⁴⁸⁾、この部位の陰性荷電が高分子物質の透過にどの程度関与するのか不明である。いっぽう、この細胞表面の陰性荷電は、隣接する細胞膜が電氣的に反発し合うことにより細胞内のアクチンとともに足突起の形状を維持するのに重要な役割を担っていると考えられている^{4,20)}。

糸球体内皮細胞

糸球体内皮細胞には打ち抜かれたようにたくさん的小孔が存在し、これが形態学的な特徴である。この小孔の径は大きく高分子物質でも充分通過でき、ここで毛細血管腔とGBMが直接接しているが、糸球体腎炎では内皮細胞の腫大・膨化、小孔数の減少がしばしば観察され、透過性の変化がうかがえる。一般に血管内皮細胞は種々の活性物質を産生・分泌することから、糸球体内皮細胞も糸球体の正常な機能と形態の保持に寄与し、また疾患

時には病変の修飾に少なからず関与していると考えられる。しかし、内皮細胞の性質には存在する血管の違いにより heterogeneity が認められ、糸球体由来の内皮細胞を用いた検討がきわめて重要な意味を持つが、これまで単離糸球体からの内皮細胞培養は困難で *in vitro* の実験はほとんどなされていなかった。ごく最近になって人⁷³⁾、牛^{6,56)}、人およびヒト²⁴⁾の糸球体内皮細胞の培養方法が報告され、培養には PDGF の添加が必要なことや細胞膜にアンギオテンシン転換酵素活性が認められることなどが示されている⁷⁴⁾。

おわりに

現在、糸球体腎炎に対しては免疫複合体の形成を阻止したり、すでに形成された免疫複合体を除去すること、糸球体腎炎障害性メディエーターの作動をブロックすることなどが根本療法とされており、このために人では副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、抗血小板薬、非ステロイド抗炎症薬、抗凝固薬、線溶促進薬などの薬剤投与と血漿交換療法が行われている。本稿で述べた糸球体細胞とサイトカイン、ホルモン、ヘパリンなどとの関連、そしてそれらと糸球体障害の病態や進展との関連についての知見は、実験モデルや培養細胞を用いた研究から得られたもので、実際に病気の進展因子としてどれがどのような役割を担っているかは不明な点が多い。しかし、前述したとおりトランスジェニックモデルや抗体投与実験により生体内で糸球体細胞の増殖や ECM の産生に関与することが確認されているサイトカインやホルモンもあり、今後、この分野に関する研究は糸球体硬化の防止、根本治療という課題に向けてさらに進展して行くと思われる。

本稿を執筆するにあたりご助言をいただいた東京農工大学農学部の中崎峯夫先生、麻布大学獣医学部の高橋令治先生に感謝いたします。

引用文献

- ADLER S : Am J Pathol, 141, 571-578 (1992)
- ALPERS C, HUDKINS KL, GOWN AM et al : Kidney Int, 41, 1134-1142 (1992)
- ANDREWS PM : Lab Invest, 36, 183-197 (1977)
- ANDREWS PM, COFFEY AK : Fed Proc, 42, 3046-3052 (1983)
- AUSIELLO DA, KREISBERG JJ, ROY C et al : J Clin Invest, 65, 754-760 (1980)
- BALLERMAN BJ : Am J Physiol, 256, C182-C189 (1989)
- BARNES JL, HEVEY KA : Lab Invest, 62, 379-382 (1990)
- BARNES JL, HEVEY KA : Am J Pathol, 138, 859-866 (1991)
- BARSFORD SR, SASAKI M, TAKAMIYA H et al : Lab Invest, 49, 260-269 (1983)
- BECKER CG : Am J Pathol, 66, 97-110 (1972)
- BORDER WA, OKUDA S, LANGINO LR et al : Kidney Int, 37, 689-695 (1990)
- BORDER WA, OKUDA S, LANGINO LR et al : Nature, London 346, 371-374 (1990)
- BURKHOLDER PM : Lab Invest, 46, 239-241 (1982)
- CAMUSSI G, TETTA C, MERONI M et al : Lab Invest, 55, 56-62 (1986)
- CATTELL V, de URDANETA GA, ARLIDGE S et al : Lab Invest, 47, 296-303 (1982)
- CHURG J, SOBIN LH : Renal Disease-Classification and Atlas of Glomerular Diseases, 医学書院, 東京 (1982)
- COSIO FG, SEDMAK DD, NAHMAN NS Jr : Kidney Int, 38, 886-895 (1990)
- CYBULSKY AV, CARBONETTO S, HUANG Q et al : Kidney Int, 42, 1099-1106 (1992)
- DAVIES M, MARTIN J, THOMAS GJ et al : Kidney Int, 41, 671-678 (1992)
- DRENCKHAHN D, FRANKE RP : Lab. Invest, 59, 673-682 (1988)
- ELEMA JD, HOYER JR, VERNIER RL : Kidney Int, 9, 395-406 (1976)
- ELGER M, NOBILING R, DRENCKHAHN D et al : Kidney Int, 41, 696 (1992)(abstract)
- FOIDART J, DELARUE F, MAHIEU P et al : FEBS Letters, 121, 333-339 (1980)
- GREEN DF, HWANG KH, RYAN US et al : Kidney Int, 41, 1506-1516 (1992)
- HUDSON GB, KALLURI R, GUNWAR S et al : Kidney Int, 42, 179-187 (1992)
- HUDSON GB, WIESLANDER J, WISDOM BJ Jr et al : Lab Invest, 61, 256-269 (1989)
- ICHIKAWA I : Am J Physiol, 243, F447-F455 (1982)
- ISHINO T, KOBAYASHI R, WAKUI H et al : Kidney Int, 39, 1118-1124 (1991)
- ISHIZAKI M, SATO S, SANO J et al : Biomed Res, 1, 438-442 (1980)
- JOHNSON RJ, IIDA H, ALPERS CE et al : J Clin Invest, 87, 847-858 (1991)
- KANAME S, UCHIDA S, OGATA E et al : Kidney Int, 42, 1319-1327 (1992)
- KANWAR YS : Lab Invest, 51, 7-21 (1984)
- KANWAR YS, FARQUHAR MG : Proc Natl Acad Sci USA, 76, 1303-1307 (1979)
- KANWAR YS, LINKER A, FARQUHAR MG : J Cell Biol, 86, 680-693 (1980)
- KASHGARIAN M : Lab Invest, 52, 569-571 (1985)
- KASHGARIAN M, STERZEL RB : Kidney Int, 41, 524-529 (1992)
- KASINATH BS, FRIED TA, DAVALATH S et al : Am J Pathol, 141, 279-283 (1992)
- KITAMURA M, MITARAI T, MARUYAMA N et al : Kidney Int, 40, 653-661 (1991)
- 小林千太郎 : 腎糸球体基底膜・基礎と臨床の接点, 木原達ほか編, 21-31, 西村書店, 新潟 (1982)
- KORHONEN M, LAITINEN L, YLANNE J et al : Kidney

- Int, 41, 641-644 (1992)
- 41) KRIZ W, ELGER M, LEMLEY K et al : Kidney Int, 38, Suppl 30, S2-SP (1990)
 - 42) LATTA H : Handbook of Physiology, GEIGER SR ed, 1 - 29, American Physiological Society, Washington DC (1973)
 - 43) LEIPER JM, THOMSON D, MACDONALD MK : Lab Invest, 37, 526-533 (1977)
 - 44) MAHAN JD, SISSON RS, VERNIER RL : Am J Pathol, 125, 393-401 (1986)
 - 45) MANCILLA JR, BELLON B, KUHN J et al : Lab Invest, 46, 243-253 (1982)
 - 46) MARTIN J, DAVIES M, THOMAS G et al : Kidney Int, 36, 790-801 (1989)
 - 47) MARTINEZ HA, AMENTA PS : Lab Invest, 48, 656-677 (1983)
 - 48) MICHAEL AF, BLAU E, VERNIER RT : Lab Invest, 23, 649-657 (1970)
 - 49) MICHAEL AF, KEANE WF, RAJI L et al : Kidney Int, 17, 141-154 (1980)
 - 50) MORITA T, CHURG J : Kidney Int, 24, 1-9 (1983)
 - 51) MORITA T, KIHARA I, OITE T et al : Lab Invest, 38, 94-102 (1978)
 - 52) 森田 俊, 木村格平 : 日腎誌, 28, 1045-1047 (1986)
 - 53) MORRIS MJ, RITTER MJ : Cell Tissue Res. 206, 459-475 (1980)
 - 54) NAKAMURA T, EBIHARA I, SHIRATO I et al : Lab Invest, 64, 640-647 (1991)
 - 55) NAKAMURA T, MILLER D, RUOSLAHTI E et al : Kidney Int, 41, 1213-1221 (1992)
 - 56) NITTA K, SIMONSON MS, DUNN J : J Am Soc Nephrol, 2, 156-163 (1991)
 - 57) OKUDA S, LANGNINO LR, RUOSLAHTI E et al : J Clin Invest, 86, 453-462 (1990)
 - 58) 太田善介 : 日腎誌, 34, 437-440 (1992)
 - 59) PILIA PA, SWAIN RP, ANISWORTH SK : Kidney Int, 16, 788 (1979)
 - 60) PRICAM C, HUMBERT F, PERRELET A et al : J Cell Biol, 63, 349-354 (1974)
 - 61) RENNKE HG, COTRAN RS, VENKATACHALAM MA : J Cell Biol, 67, 638-646 (1975)
 - 62) ROBERTS AB, McCUNE BK, SPORN MB : Kidney Int, 41, 557-559 (1992)
 - 63) SATA T, OONISHI T, ISHIKO T : Acta Pathol Jpn, 33, 1205-1213 (1983)
 - 64) SCHREINER GF, KIRLY JM, COTRAN RS et al : J Clin Invest, 58, 920-931 (1981)
 - 65) SCHREINER GF, UNANUE ER : Lab Invest, 51, 515-523 (1984)
 - 66) SHIKATA K, MAKINO H, OTA Z : Jpn J Nephrol, 34, 379-385 (1992)
 - 67) SHINKAI Y : Lab Invest, 46, 577-583 (1982)
 - 68) SHIROTA K, KOYAMA R, NOMURA Y : Jpn J Vet Sci, 48, 15-22 (1986)
 - 69) 代田欣二, 田村 務, 宇根ユミほか : 日病会誌, 74 (総会号), 407 (1985)
 - 70) STERZEL PB, LOVETT DH, STEIN HD et al : Klin Wochenschr, 60, 1077-1094 (1982)
 - 71) Sterzel RB, Perfetto M, Biemesderfer D et al : Kidney Int, 23, 480-488 (1983)
 - 72) STRIKER LJ, PETEN MP, ELLIOT ST et al : Lab Invest, 64, 446-456 (1991)
 - 73) STRIKER GE, SODERLAND C, BOWEN PDF et al : J Exp Med, 160, 323-328 (1984)
 - 74) STRIKER GE, STRIKER LJ : Lab Invest, 53, 122-129 (1985)
 - 75) 杉沢 裕 : 日腎誌, 29, 633-643 (1987)
 - 76) 杉沢 裕, 秋本成太, 山中宣昭ほか : 日腎誌, 30, 520 (1988)
 - 77) TAMURA T, SHIROTA K, UNE Y et al : Jpn J Vet Sci, 48, 1183-1189 (1986)
 - 78) TARABOLETTI G, MORIGI M, FIGLIUZZI M et al : Lab Invest, 67, 566-571 (1992)
 - 79) van den Born J, van den Heuvel LPWJ, BAKKER MAH et al : Kidney Int, 41, 115-123 (1992)
 - 80) van der REST M, GARRONE R : FASEB J, 5, 2814-2823 (1991)
 - 81) WADA N, UEDA Y, IIDAKA K et al : Clin Nephrol, 34, 9-16 (1990)
 - 82) WASHIZAWA K : Acta Pathol Jpn, 40, 172-180 (1990)
 - 83) WILSON CB, DIXON FJ : Kidney Int, 3, 74-89 (1973)
 - 84) YAMAMOTO T, YAMAMOTO K, Kawasaki k et al : Nephron, 43, 293-298 (1986)
 - 85) 山中宣昭 : 腎と透析, 26, 841-850 (1989)
 - 86) 山中宣昭, 杉崎祐一 : 腎糸球体基底膜・基礎と臨床の接点, 木原 達ほか編, 33-60, 西村書店, 新潟 (1982)
 - 87) 山中宣昭, 杉崎祐一, 馬杉洋三 : 医学のあゆみ, 119, 380-387 (1981)
 - 88) YAOITA E : Lab Invest, 61, 410-418 (1989)
 - 89) ZIMMERMAN KW : Z Mikrosk Anat Forsch, 32, 176-277 (1933)