

# 分節性糸球体硬化/硝子化巣の発生と進展

—— ラット アドリアマイシン腎症での観察 ——

小池 昭夫

信州大学医学部第1病理学教室

(指導: 重松 秀一教授)

## Initiation and Development of Focal Segmental Glomerular Sclerosis and/or Hyalinosis in Adriamycin-Treated Rats

Akio KOIKE

Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Hidekazu SHIGEMATSU)

The initiation and development of glomerular hyalinosis and sclerosis, and their relationship, were analysed in adriamycin (ADR)-induced glomerular lesions. In ADR-treated rats, hyalinotic lesions were seen beneath endothelial cells as far as the paramesangium. Proteinaceous material was also seen beneath the detached visceral epithelial cells. It is assumed that this material develops into hyalinosis. On the other hand, the extracellular matrix produced by visceral and parietal epithelial cells with the additional mesangial matricial increase results in segmental sclerosis. Hyalinotic lesions decreased and sclerotic lesions increased in the later experimental stage. So in this model, hyalinosis and sclerosis appear independently in the early stage, and later mix together to form focal segmental glomerular sclerosis and/or hyalinosis. *Shinshu Med J* 45: 89-102, 1997

(Received for publication September 10, 1996)

**Key words:** adriamycin (ADR), glomerulosclerosis, hyalinosis

アドリアマイシン, 糸球体硬化, 硝子化

### I 緒 言

糸球体硝子化は無細胞性で無構造の物質から構成されており, 糖蛋白および関連する脂質から成立している病変と定義される<sup>1)</sup>。また糸球体硬化は, メサンギウム基質の増加による線維成分と基底膜の虚脱および蓄積により構成される病変と定義されている<sup>2)</sup>。この二病変が混在した巣状分節性糸球体硬化/硝子化 (focal segmental glomerular sclerosis and/or hyalinosis, FSGS) は, 慢性腎盂腎炎, 逆流性腎症, 糖尿病性糸球体硬化症, 拒絶反応時の移植腎, 巣状糸

球体硬化症 (FGS) 等で見られるが, 硝子化の発生原因と硬化との関係は未だ不明であり, あまり注意が払われてこなかった。アドリアマイシン (ADR) 投与ラットは FSGS のひとつのモデルとして知られており, 大きな尿細管円柱, 尿細管拡張, 間質の線維化と炎症等の著明な間質変化を伴う<sup>3)</sup>。この実験において, 著者は, Okuda ら<sup>4)</sup>の方法による ADR 投与ラットのモデルを用い, 分節性糸球体硬化と硝子化の発生と進展, その相互関係を調べた。

### II 材料と方法

#### A 実験動物

実験には, 48匹の体重250~300g, 8週齢の雄Lewis

別刷請求先: 小池 昭夫

〒390 松本市旭3-1-1 信州大学医学部第1病理

ラット (チャールズリバーブリーディング, 神奈川) を用い, ラットを10匹のアドリアマイシン投与ラットと2匹のコントロールラットからなる4グループに分けた。ラットは固形食 (CE-2, クレアジャパン, 東京) と水を自由に摂取できるようにして飼育した。4グループのラットは, 8週間おきに経時的に形態学的観察に用いた。

**B アドリアマイシン腎症の惹起**

Okudaら<sup>4)</sup>の方法により, 40匹のラットに2 mg/kgのアドリアマイシン (協和発酵工業, 東京) を, 20日間の間隔をあけて2回尾静脈注射した。8匹のラットに同量の生理的食塩水を尾静脈注射し, コントロールとした。

**C 検尿**

2回目の尾静脈注射の後, 4週間ごとにラットを24時間代謝ケージに入れ, 尿を採取した。尿蛋白量はピロガロールレッド法 (マイクロ TP テストワコー, ワコー, 大阪) により測定した。

**D 形態学的観察**

2回目のアドリアマイシンまたは生理的食塩水の注射の後, 腎炎群とコントロール群は, 8週間おきにソジウムベントバルビタール麻酔下に屠殺した。

**1 蛍光抗体法**

2回目のアドリアマイシンまたは生理的食塩水の注射後32週目のラットについて, 以下の方法で間接蛍光抗体法により検討した。右腎を摘出し, 腎皮質から小ブロックを作成し, OCTcompound (Tissue-teck, Miles Scientific, London, England) の中に浸漬した後, n-ヘキサン中にて-70°Cで急速凍結した。その後, クリオスタットを用いて厚さ4 μmの切片を作製した。1次抗体として, ウサギ抗ラットアルブミン, ヤギ抗ラットIgG, ヤギ抗ラットC3, ヤギ抗ラットフィブリノーゲン (Cappel, Turnhout, Belgium), ヤギ抗ラットIgA (生化学工業, 東京), ウサギ抗ラットIgM (MBL, 愛知) をそれぞれ100倍に希釈して用いた。2次抗体として, FITC標識ウサギ抗ヤギIgG (MBL, 愛知), FITC標識ブタ抗ウサギ免疫グロブリン (DAKO, Glostrup, Denmark) をそれぞれ50倍に希釈して使用し, アクアテクス (Merck, Darmstadt, Germany) で封入し, 蛍光顕微鏡で観察した。

**2 光学ならびに電子顕微鏡の検索**

左腎は4%パラホルムアルデヒド (pH7.4, 0.1Mリン酸緩衝) 液にて経腹大動脈的に130cmH<sub>2</sub>Oの圧にて灌流した後, 摘出した。腎皮質より電子顕微鏡用に

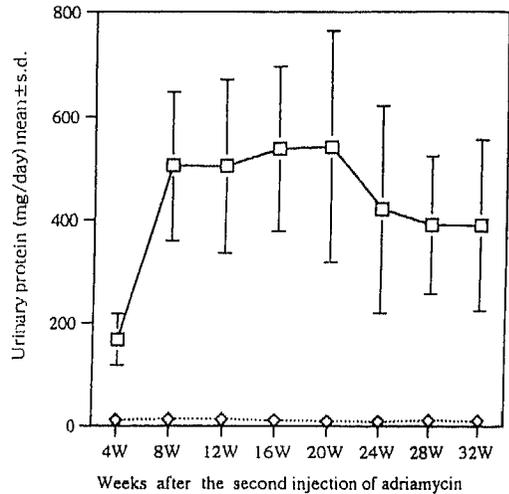


Fig. 1 Time course of 24hrs urinary protein excretion measured by the pyrogallol red method.  
ADR-treated group —□—  
control group ----◇----

小片を切り出し, 4%パラホルムアルデヒド (pH7.4, 0.1Mリン酸緩衝) 液にて12時間固定した後, 1%オスミウム酸 (pH7.4, 0.1Mリン酸緩衝) 液中で4°Cにて2時間固定した。エタノールの濃度勾配系列にて脱水した後, Quetol 812 (日新EM, 東京) に包埋し, 超薄切片 (厚さ約100nm) をUltratome (LKB, Sweden) にて作製した。さらに, 酢酸ウランとクエン酸鉛で染色した後, JEM1200EX II (JOEL, 東京) 透過型電子顕微鏡にて観察した。残りの左腎は, PH7.4, 10%ホルマリン溶液にて固定した後, パラフィン包埋し, 3μmに薄切した。標本は, ヘマトキシリン・エオジン染色, 過ヨウ素酸シッフ染色 (PAS), 過ヨウ素酸メセナミン銀染色 (PAM), およびマッソントリクローム染色を行って観察した。またPAS染色標本上, 腎皮質表層より約1.3mmにて皮質側と髓質側に分け, 最大径約10μm以上の大きさの硝子化を有する糸球体をhyalinosis+とし, 各糸球体の50%以上に硬化の見られるものをsclerosis+とし, それぞれの週数のラットについて病変の平均値を算出した。

また, 2回目のADR注射後32週のラットについて, 酵素抗体法により, アルブミン, IgA, IgG, IgM, C3, フィブリノーゲンを染色した。3μmに薄切したパラフィン切片を脱パラフィン後, 0.1%トリプシン (pH7.2) で37°C 2時間処理した。内因性ペルオキシ

ダーゼ処理の後、1 蛍光抗体法で用いたのと同じ1次抗体を100倍に希釈して使用し、4°Cで10時間反応させた。その後、IgA, IgG, C3, フィブリノーゲンについては2次抗体としてペルオキシダーゼ標識抗ヤギIgG (MBL, 愛知) を、アルブミン, IgMについてはペルオキシダーゼ標識抗ウサギIgG (MBL, 愛知) をそれぞれ500倍に希釈して用い、室温で30分反応させた。3, 3'-ジアミノベンチジン 4 HCl (DAB) を発色剤として6分間染色した後、ヘマトキシリンで核染をした。

### III 結 果

#### A 尿蛋白

2度目のADR注射後4週より蛋白尿が出現した(Fig. 1)。蛋白尿は8週に著しく増加し、16週に $560 \pm 160 \text{mg/day}$  (平均 $\pm$ sd) に達した。さらに、20

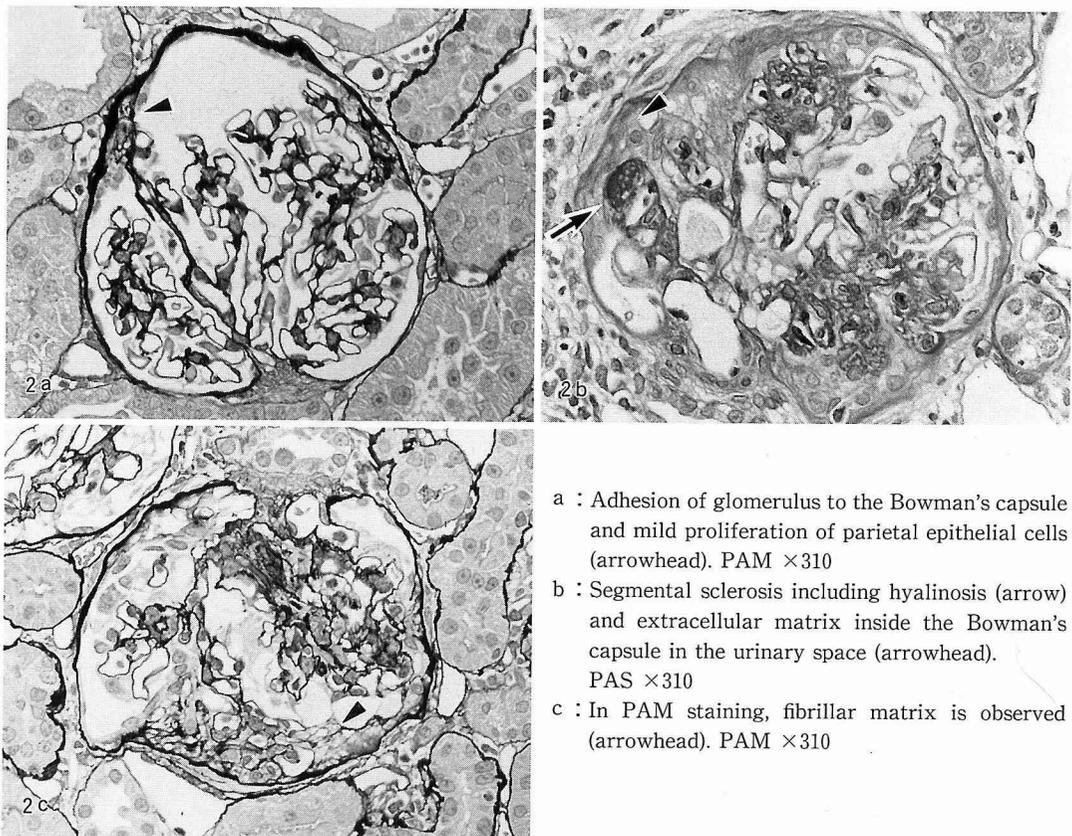
週以降には尿蛋白は徐々に減少した。対照群においては、全実験期間を通じて有意の蛋白尿増加はみられなかった。

#### B 光顕所見

2回目のADR注射の8週後、ポウマン囊壁側上皮

Table 1 Percentages of sclerosis and hyalinosis of glomeruli in ADR-treated rats

	Average hyalinosis(%)		Average sclerosis(%)	
	superficial	profound	superficial	profound
8W n=6	5	16	3	6
16W n=9	9	26	5	34
24W n=7	22	55	19	55
32W n=7	19	36	21	58



- a : Adhesion of glomerulus to the Bowman's capsule and mild proliferation of parietal epithelial cells (arrowhead). PAM  $\times 310$
- b : Segmental sclerosis including hyalinosis (arrow) and extracellular matrix inside the Bowman's capsule in the urinary space (arrowhead). PAS  $\times 310$
- c : In PAM staining, fibrillar matrix is observed (arrowhead). PAM  $\times 310$

Fig. 2 Light micrographs of glomeruli from ADR-treated rats at 8 weeks after the second injection of ADR.

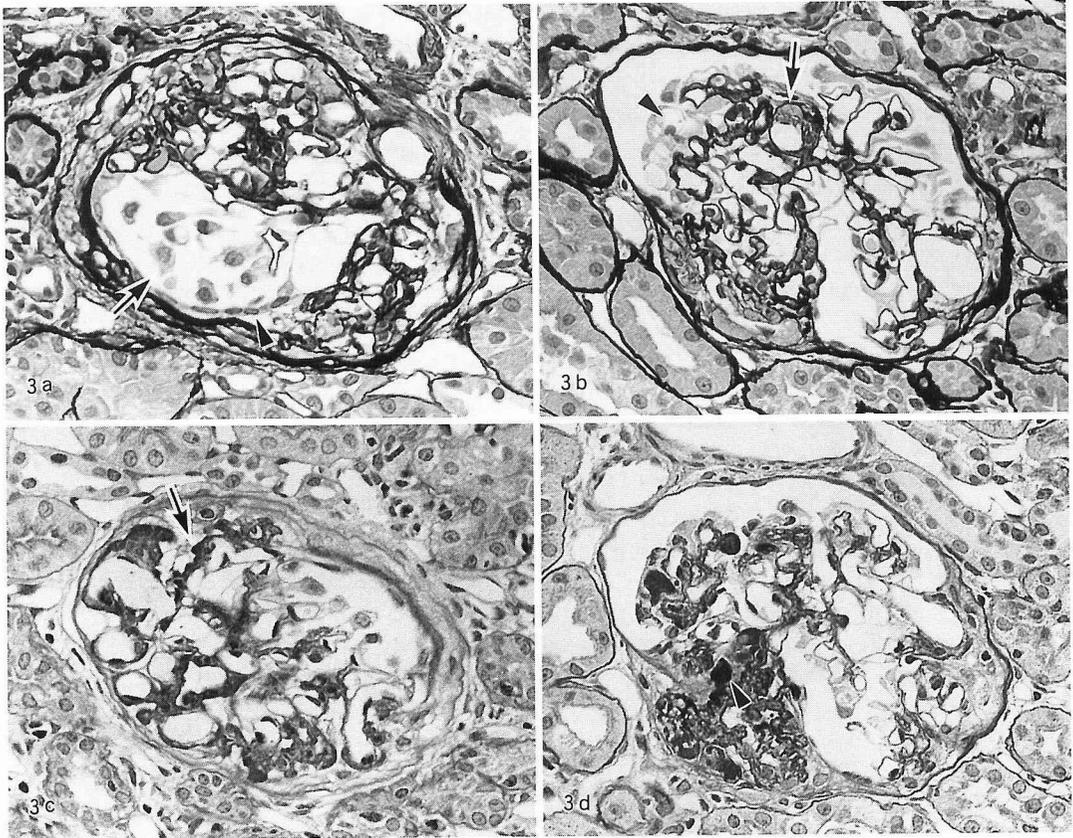
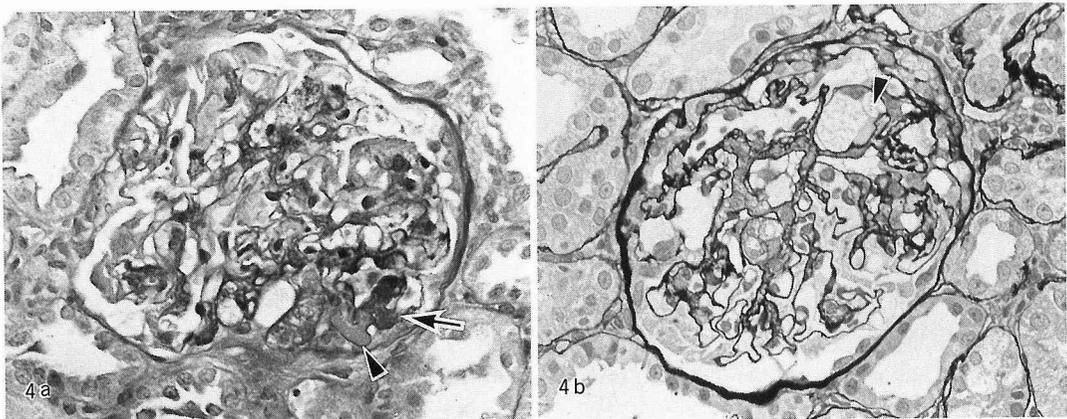
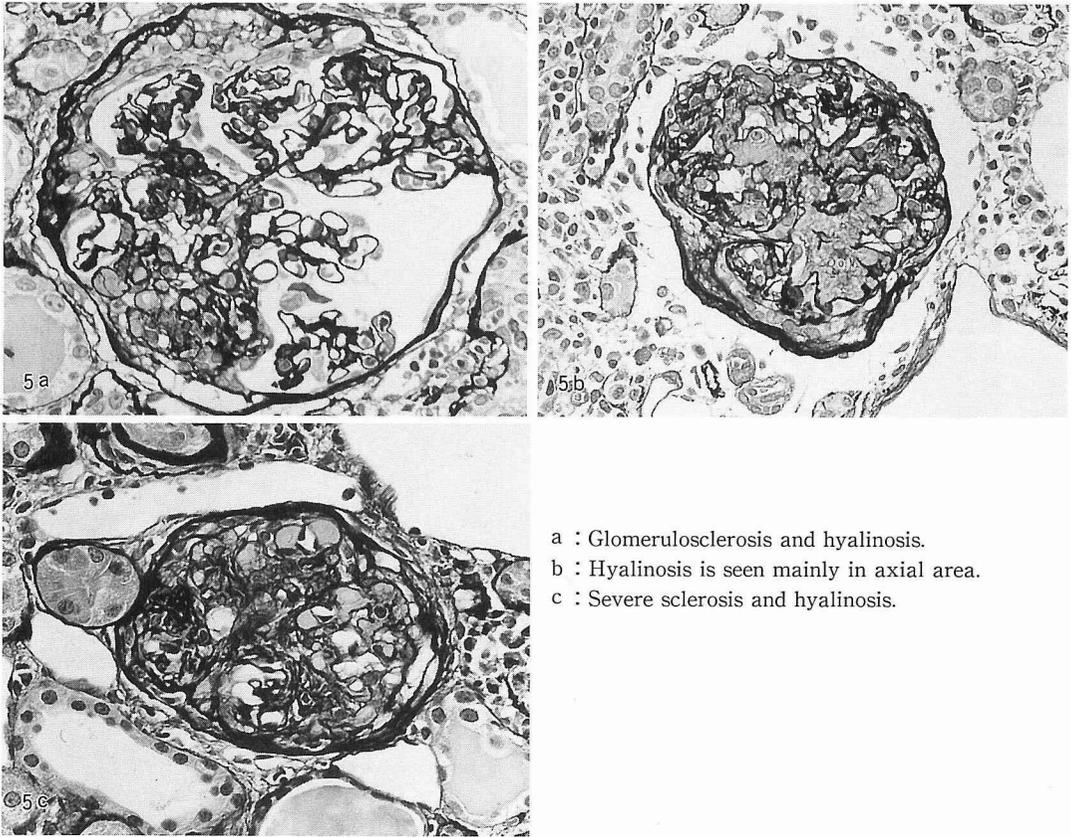


Fig.3 Light micrographs of glomeruli from ADR-treated rats at 16 weeks after the second injection of ADR.

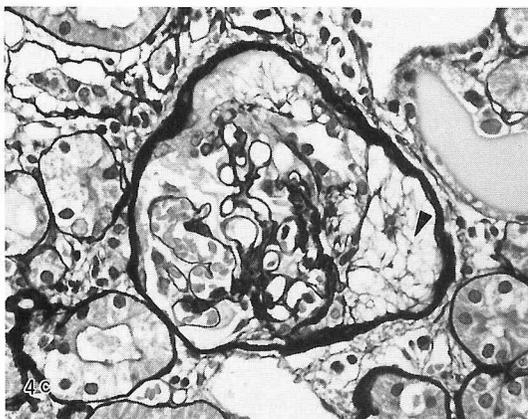
- a : Proliferation of parietal epithelial cells (arrowhead) and possible detached visceral epithelial cells without extracellular matrix production (arrow). PAM  $\times 310$
- b : Vacuolation of visceral epithelial cells (arrowhead) and hyalinosis under the endothelial cell (arrow). PAM  $\times 310$
- c : Hyalinosis along glomerular loops (arrow). PAS  $\times 310$
- d : Hyalinosis in mesangial area. Deeply stained hyalinosis (arrowhead) is found in segmentally sclerosed area. PAS  $\times 310$





- a : Glomerulosclerosis and hyalinosis.
- b : Hyalinosis is seen mainly in axial area.
- c : Severe sclerosis and hyalinosis.

Fig. 5 Light micrographs of glomeruli from ADR-treated rats at 32 weeks after the second injection of ADR. PAM  $\times 310$



- a : Deeply (arrow) and palely (arrowhead) stained hyalinosis. PAS  $\times 310$
- b : Vacuolation of the visceral epithelial cell (arrowhead) with segmental collapse of glomerular tufts. PAM  $\times 310$
- c : Urinary space is filled with filamentous extracellular matrix (arrowhead). PAM  $\times 310$

Fig. 4 Light micrographs of glomeruli from ADR-treated rats at 24 weeks after the second injection of ADR.

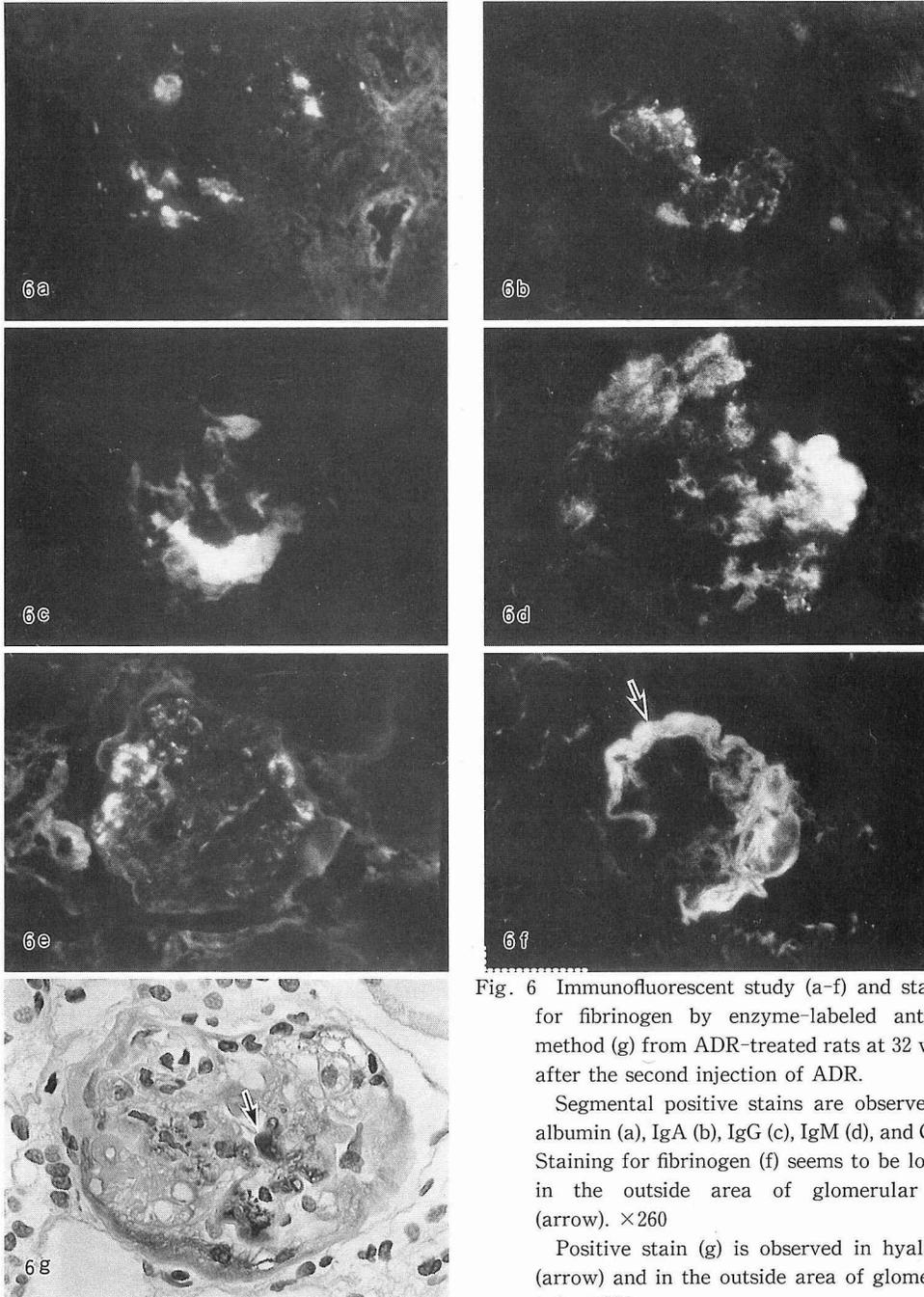


Fig. 6 Immunofluorescent study (a-f) and staining for fibrinogen by enzyme-labeled antibody method (g) from ADR-treated rats at 32 weeks after the second injection of ADR.

Segmental positive stains are observed for albumin (a), IgA (b), IgG (c), IgM (d), and C3 (e). Staining for fibrinogen (f) seems to be located in the outside area of glomerular tuft (arrow).  $\times 260$

Positive stain (g) is observed in hyalinosis (arrow) and in the outside area of glomerular tuft.  $\times 230$

細胞の腫大と軽度の一層性の増殖，糸球体と壁側上皮細胞の癒着，硝子化，ボウマン囊内の細胞外基質と糸球体係蹄の多少の分節性硬化が認められた (Fig. 2a-

c)。硝子化は，糸球体と壁側上皮細胞との癒着部の他に輸出入動脈，末梢係蹄にもみとめられた。16週後には，前記の病変は増加したが，臓側上皮細胞が糸球体

基底膜から剝離したようにみえる部分に明らかな細胞外基質産生を認めない糸球体も存在した (Fig. 3a)。また、臓側上皮細胞の空胞化、内皮下の硝子化が認められた (Fig. 3b)。硝子化は糸球体係蹄に沿って出現し (Fig. 3c)、さらに分節状硬化巣には、メサンギウム領域に及ぶPAS染色高度陽性の硝子化がみられた (Fig. 3d)。糸球体の硝子化の出現頻度の平均値は、皮質側、髄質側ともに2回目のADR注射後24週まで経時的に増加した (Table 1)。24週後の硝子化巣にはPAS染色で淡い部分と濃い部分が共存した (Fig. 4a)。また、糸球体係蹄の分節状の虚脱と臓側上皮細胞

の空胞化 (Fig. 4b)、尿腔部分にフィラメント様の細胞外基質がみられた (Fig. 4c)。2回目のADR注射後32週目には硝子化の出現頻度の平均値は減少し、尿細管間質病変がより著しくなった。硝子化は主として糸球体係蹄部に出現したもの (Fig. 5a, c) と、軸部に出現したもの (Fig. 5b) があつた。硬化の出現頻度と癒着した糸球体の数は、経時的に増加した。糸球体の硝子化と硬化は髄質側に強い傾向があつた。

### C 免疫染色所見

#### 1 蛍光抗体法

第2回目のADR注射後32週のADR投与群のラッ

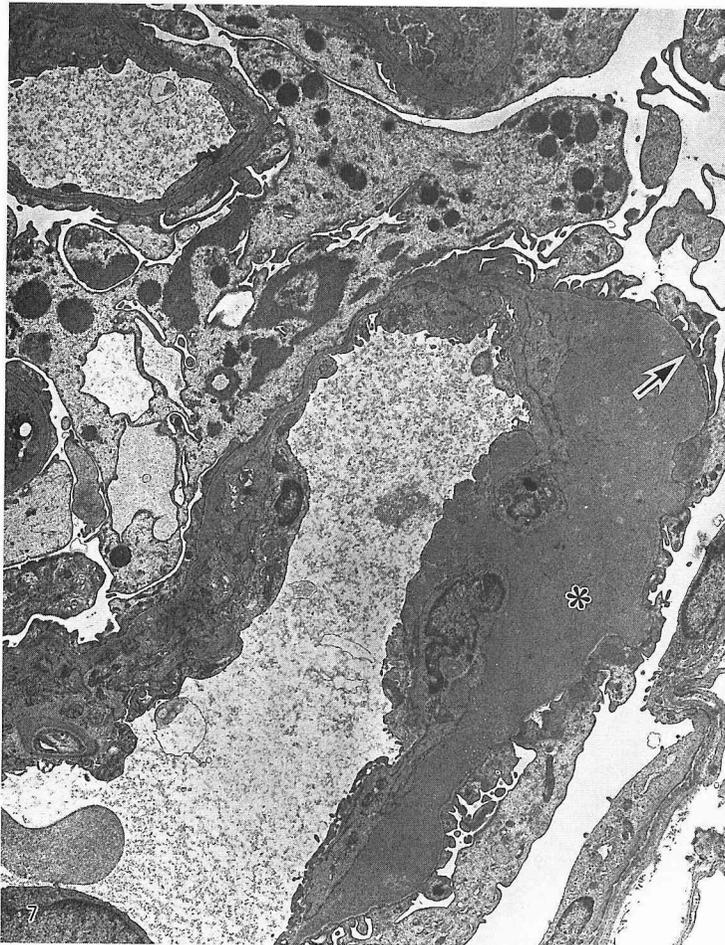


Fig. 7 An electron micrograph of a glomerulus from an ADR-treated rat at 8 weeks after the second injection of ADR.

Hyalinosis (\*) is observed between the endothelial cell and glomerular basement membrane (arrow) of paramesangium.

The visceral epithelial cells show flattening and effacement of the foot processes and contain lysosomal granules.  $\times 3,060$

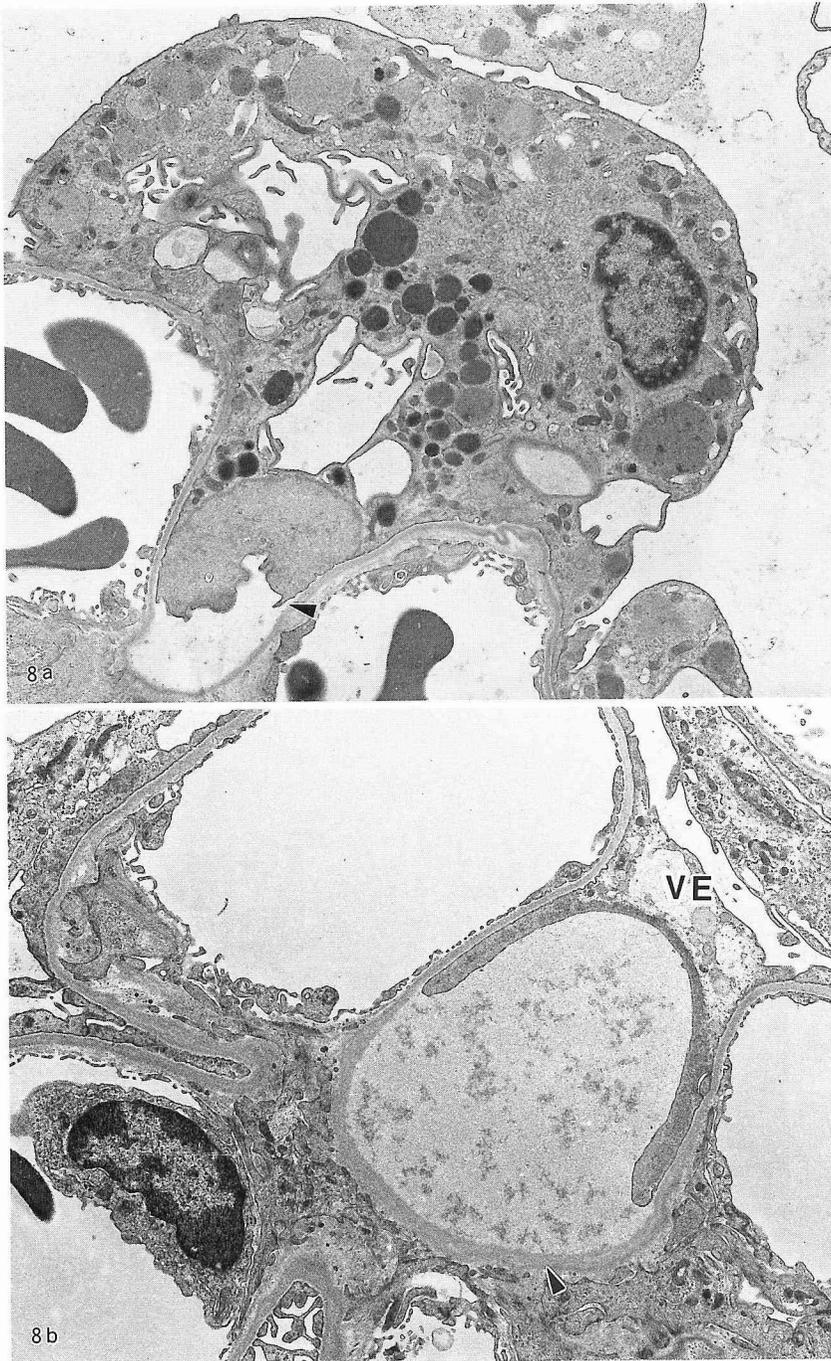


Fig. 8 Electron micrographs of glomeruli from ADR-treated rats at 16 weeks after the second injection of ADR.

a : The visceral epithelial cell shows lysosomal granules and detachment from GBM in paramesangium (arrowhead).  $\times 4,860$

b : Proteinaceous material is observed within the space beneath the detached visceral epithelial cell (VE) of paramesangium.

Thickening of glomerular basement membrane is also observed (arrowhead).  $\times 4,950$

トの糸球体にアルブミン, IgA, IgG, IgM, C3, フィブリノーゲンの沈着が認められた (Fig. 6)。アルブミン, IgA, IgG, IgM, C3 (Fig. 6a-e) の沈着は, 不規則または類円形に係蹄または軸部に分節性に認められた。また, フィブリノーゲンについては, ポウマン腔に類円形の沈着が見られた (Fig. 6f)。コントロール群では有意の染色は得られなかった。

## 2 酵素抗体法

第2回目のADR注射後32週のADR投与群のラットの糸球体でフィブリノーゲンの沈着に係蹄外と硝子化部に分節性にみられた (Fig. 6g)。アルブミン, IgA, IgG, IgM, C3では, 硝子化部に同様の所見が得られた。コントロール群では有意の染色は得られなかった。

## D 電子顕微鏡所見

2回目のADR注射後8週目では, パラメサンギウムの糸球体基底膜と内皮細胞との間の硝子化巣が観察された (Fig. 7)。16週目には, 内皮下の硝子化巣に加えて臓側上皮細胞のライソゾームの増加, さらに糸球体基底膜からの剝離が認められた。しかし臓側上皮細胞下の硝子化は認められなかった。また, パラメサンギウム領域で, 糸球体基底膜から剝離した臓側上皮細胞下に蛋白質様物質の貯留がみられた (Fig. 8a, b)。

24週目には, 基底膜様細胞外基質が上皮細胞 (臓側か壁側かは明らかではない) と虚脱した糸球体係蹄の間に認められた。他に臓側上皮細胞が細胞外基質産生を伴い糸球体基底膜から剝離した像がみられた。また硝子化を伴った糸球体係蹄の虚脱があり, さらに剝離した臓側上皮細胞と糸球体基底膜の間に最大径約3 $\mu$ mの小さな硝子化が認められた。壁側上皮細胞と虚脱した糸球体係蹄の間には細胞外基質がみられた (Fig. 9 a-c)。メサンギウム基質は, 実験週数とともに増加する傾向が認められた。32週後の所見は24週後のものとほぼ同じであった。

## IV 考 察

Thoenes と Rumpelt<sup>9)</sup>は, ヒトの腎生検標本の観察で, 特にFGSにおいて硝子化物質が他の病変とともに出現することを示した。そして純粋に硝子化物質のみの蓄積はまれであるとした。本実験では, 特に糸球体の硝子化の成因と硬化をもたらすと考えられる上皮細胞障害について検討した。

現在, 硝子化と硬化については2通りの過程が考え

られている<sup>9)</sup>。一つの考え方は, Kondo と Akikusa<sup>7)</sup>のラット馬杉腎炎での観察と, Nagata と Kriz<sup>8)</sup>の片腎摘出ラットのモデルによるものである。彼らによると糸球体係蹄構造の局所破壊が係蹄の求心性を失わせ, 糸球体基底膜からの臓側上皮細胞の剝離により, 壁側上皮の糸球体基底膜への接着がおこる。この病変が, 分節状硬化と硝子化へ発展する癒着の出発点となっている。硬化に至る過程のもう一方の考え方は Fries<sup>9)</sup>や Rennke<sup>10)</sup>により提示されたもので, 糸球体基底膜の露出が, 障害された血管壁を通じての物質の透過性を亢進し<sup>11)</sup>, 血清蛋白質がサイズ選択性障壁を通過して内皮下に蓄積する。蓄積した血清蛋白質は, 硝子化して内皮細胞の糸球体基底膜からの剝離を進め, 血管腔の狭小化と巣状糸球体硬化に至るといっている。

ADR腎症では, 臓側上皮細胞の空胞化がよく知られている<sup>11)2)</sup>。このモデルの蛋白尿の原因は, 臓側上皮細胞の基底膜からの剝離によるサイズ選択性障壁の消失によるものと考えられている<sup>13)</sup>。本実験の24週目の光顕所見で, 硝子化部にPAS染色上濃淡が認められたのは, サイズ選択性障壁の障害の程度によって滲出物に違いがあるためと考えられる。

8週目の電顕所見で, 内皮細胞と糸球体基底膜との間の硝子化がみられた。しかし, このときの臓側上皮細胞にはライソゾームが認められるが, 糸球体基底膜からの剝離は認めなかった。Rennke<sup>10)</sup>は腎摘モデルにおいて, 臓側上皮細胞の糸球体基底膜からの剝離はないが, 内皮細胞が完全に硝子化巣で置き換えられている例を示し, 臓側上皮細胞の剝離は硝子化には必ずしも必要ではないだろうとしている。また, 16週目の光顕所見では, 内皮下の硝子化に加えて, メサンギウムの硝子化と係蹄に沿っての硝子化がみられた。以上から, 糸球体での硝子化の進展については, メサンギウム領域の硝子化は内皮下の硝子化がメサンギウム領域に達して形成されたと考えられる。この実験の16週目には, 糸球体基底膜から剝離した臓側上皮細胞下に蛋白質様物質の蓄積が認められ, さらに24週目の電顕所見として, 臓側上皮下に硝子化がみられた。これらの所見から, 臓側上皮細胞下に蓄積された蛋白質様物質が硝子化に発展する可能性が考えられる。しかし臓側上皮細胞下の硝子化は最大径が10 $\mu$ m以下であり, 臓側上皮細胞下の硝子化の出現頻度は少なかった。従来, 臓側上皮細胞下の硝子化が知られていなかったのは, 硝子化があまり大きくならないうちに臓側上皮が

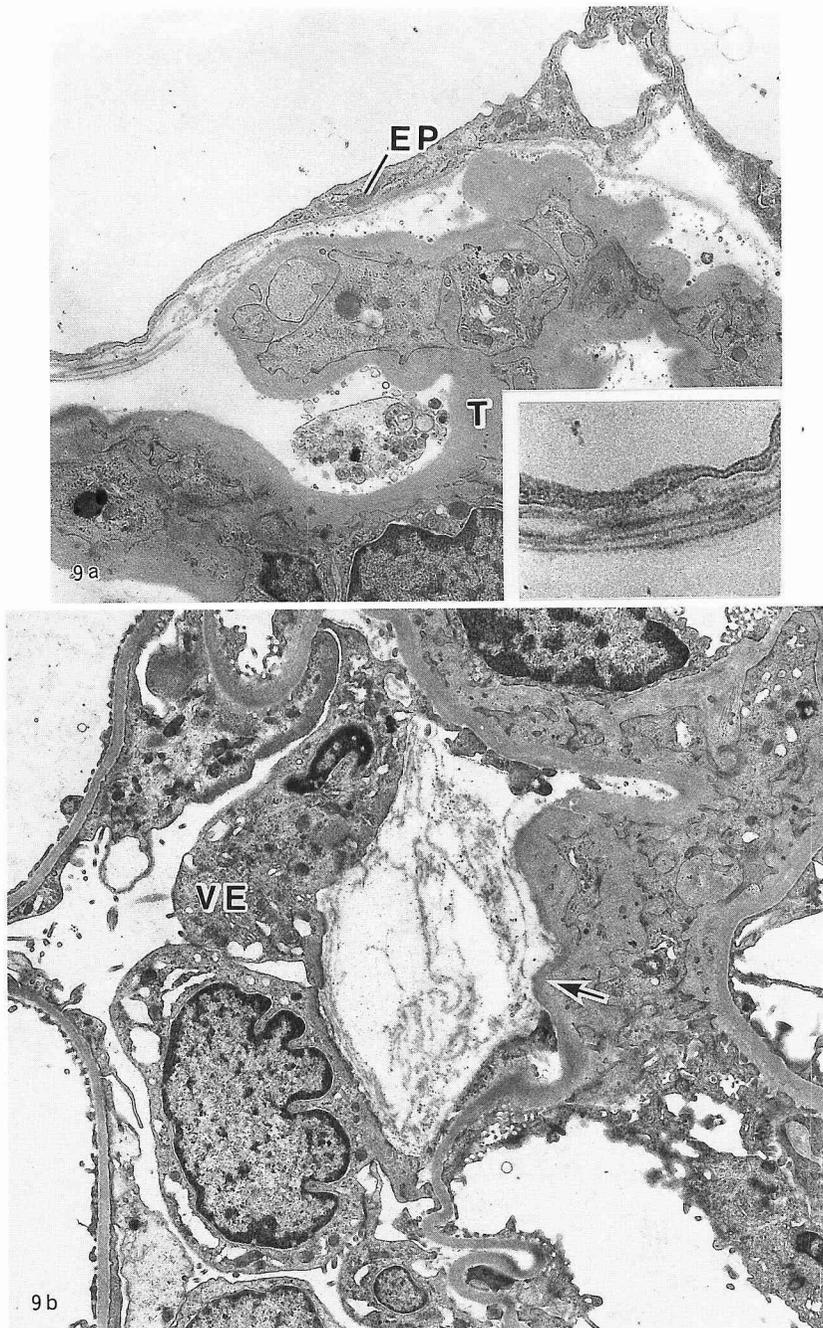


Fig. 9 Electron micrographs of glomeruli from ADR-treated rats at 24 weeks after the second injection of ADR.

a : Basement membrane material production beneath the epithelial cell (EP). Glomerular tufts are collapsed (T).  $\times 5,400$

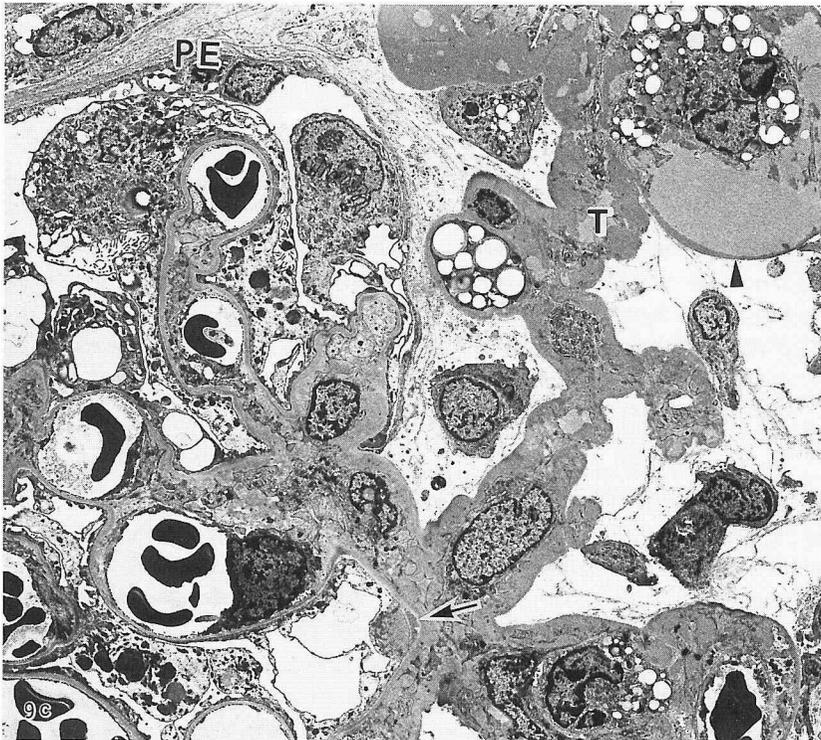
Inset : Higher magnification of a part of Fig 9a. Multilayered structure is observed in the basement-membrane-like matrix under the epithelium.  $\times 10,800$

糸球体基底膜から完全に剝離し、その結果として蓄積物が尿腔へ放出されるためとも考えられる。そして露出した糸球体基底膜剝離部分にポウマン囊上皮が接着するようになる可能性もある。この実験では、末梢の糸球体係蹄と壁側上皮細胞との癒着部の虚脱した係蹄に硝子化があり、同時に分節状硬化もみられた。これはKondoとAkikusa<sup>7)</sup>のラット馬杉腎炎での観察でも指摘されている。

蛍光抗体法の所見で、アルブミン、免疫グロブリン、C3、フィブリノーゲンが類円形もしくは不整形に蓄積している所見は、酵素抗体法による硝子化部の陽性像に対応しているものと考えられる。一方フィブリノーゲンの係蹄外の沈着部位は、電顕上での係蹄外の細胞外基質の増加部位または滲出病変に相当すると考えられる。

この実験では、硬化の出現頻度は経時的に増加した。

電顕上では、ポウマン腔内にフィラメント様の細胞外基質が観察された。さらに、上皮細胞と糸球体基底膜の間に糸球体基底膜様の物質がみられた。このような物質は実験動物<sup>14)</sup>とヒトの腎生検標本<sup>15)-17)</sup>で報告されており、ヒトにおいては、剝離した臓側上皮細胞の直下に薄い基底膜が形成されると考えられている。Romenら<sup>18)</sup>は、ラットにおけるラジオオートグラフィを用いた研究により、臓側上皮細胞のみが糸球体基底膜を構成する物質を合成できるとしている。またOlson<sup>19)</sup>は、巣状分節性糸球体硬化症において臓側上皮細胞の糸球体基底膜からの剝離の程度が大きいと、臓側上皮細胞下に層状の基底膜様物質がみられるとしている。以上により、この実験で観察された細胞外基質が臓側上皮細胞により産生された可能性がある。電顕上、臓側上皮細胞の糸球体基底膜からの剝離部において、滲出性病変または蛋白質様物質の貯留がみられ、



- b : Extracellular matrix production between the visceral epithelial cell (VE) and basement membrane (arrow). Material with extremely low electron density is seen among the extracellular matrices.  $\times 4,950$
- c : Collapsing glomerular tuft (T) with hyalinosis (arrowhead). Filamentous extracellular matrix is observed beneath the parietal epithelial cell (PE) and over the naked basement membrane. A small hyalinotic lesion is seen beneath the detached visceral epithelial cell (arrow).  $\times 1,530$

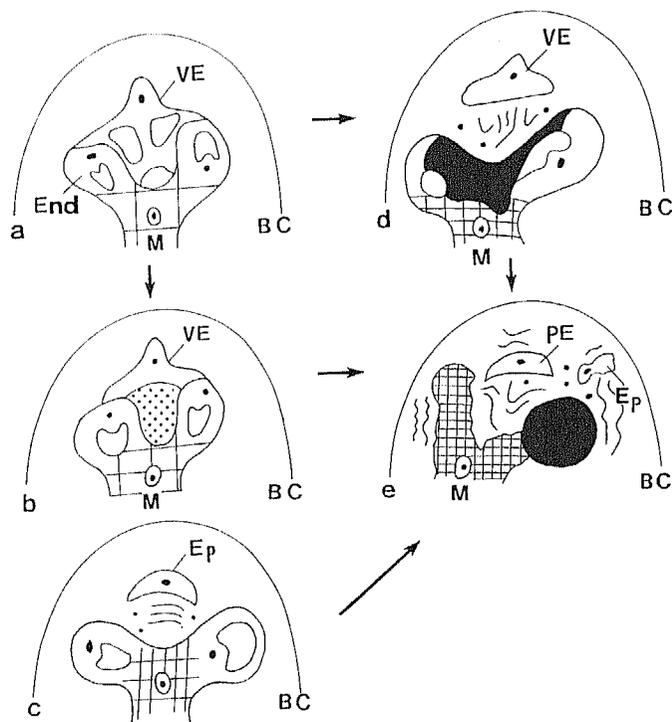


Fig. 10 Schematic illustration showing the relation between hyalinosis and sclerosis.

- a : Degeneration and detachment of the visceral epithelial cell from GBM.
- b : Accumulation of proteinaceous material under the detached visceral epithelial cell.
- c : Basement-membrane-like extracellular matrix production beneath the epithelial cell (visceral or parietal epithelial cell is uncertain).
- d : Visceral epithelial cell detached from GBM with production of extracellular matrix and cell debris. Hyalinosis is observed under the endothelial cell, in glomerular loops, and in mesangial area.
- e : Collapse of glomerular loop, mesangial matricial increase, resulting in focal segmental glomerular sclerosis and/or hyalinosis.

VE : Visceral epithelial cell    End : Endothelial cell    M : Mesangial cell

Ep : Epithelial cell    PE : Parietal epithelial cell    BC : Bowman's capsule

∴ Accumulation of proteinaceous material    ▨ Extracellular matrix

■ Hyalinosis    ▩ Sclerosis of mesangial matrix

また臓側上皮細胞が糸球体基底膜から剥離し、細胞外基質産生のみられた部分にも極めて電子密度の低い物質が認められた。従って、これは漏出性物質とも考えられ、基質形成上の足場となっている可能性がある。さらに、臓側上皮細胞下の蛋白質様物質や滲出性病変は、臓側上皮細胞の細胞外基質産生とともに次第に消退し、硬化巣に変化していくと考えられる。

Kondo と Akikusa<sup>7)</sup>は、壁側上皮細胞と露出した末梢の糸球体係蹄との癒着がメサンギウムと糸球体基底

膜の肥厚をもたらし、巣状分節性糸球体硬化/硝子化に進展するとしている。この実験では壁側上皮細胞と虚脱した糸球体係蹄の間には細胞外基質のみられた。また、実験週数とともにメサンギウム基質が増加した。メサンギウム基質は糸球体基底膜と類似しており、IV型コラーゲン、ラミニンおよびヘパラン硫酸プロテオグリカンが含まれることが知られている<sup>20)-22)</sup>。この実験で、2回目のADR注射より32週目には、硝子化の出現頻度は皮質側と髄質側で減少し、硬化の出現

頻度は経時的に増加した。一方、メサングウム基質の増加とともに、臓側、壁側上皮による細胞外基質産生は、分節性硬化を起こすと考えられ、経時的に硝子化巣と混在し、いわゆる巣状分節性糸球体硬化/硝子化へ発展するものと考えられた (Fig. 10)。

## V 結 語

この実験では、これまで報告された実験的アドリアマイシン腎症の結果に加えて、以下の結論を得た。

- 1 内皮細胞側からの硝子化の他に、臓側上皮細胞下の蛋白質様物質の蓄積が硝子化に発展する可能性がある。
- 2 硝子化巣には、アルブミン、免疫グロブリン、C3、フィブリノーゲンが蓄積されている。

3 上皮性の細胞外基質産生が糸球体硬化に関与している。

4 糸球体硬化と硝子化は、両者の出現頻度の経時的観察から、初期病変では、硬化部と硝子化部が独立に出現し、次第に両者の混在した巣状分節性糸球体硬化/硝子化巣に発展する。

## VI 謝 辞

この論文作成にあたり、ご指導とご教示を賜りました信州大学第1病理学教室重松秀一教授、伊藤信夫助教授、江原孝史講師、中沢 功博士、他教室員の皆様に深く感謝致します。なお論文の内容は第84回日本病理学会総会（1995年4月、名古屋）にて発表した。

## 文 献

- 1) Churg J, Bernstein J, Richard J, Glasscock RJ: Renal disease: classification and atlas of glomerular diseases. 2nd ed, p 3, Igaku-Shoin, Tokyo, New York, 1995
- 2) Bertani T, Poggi A, Pozzoni R, Delaini F, Sacci G, Thoua Y, Mecca G, Remuzzi G, Donati MB: Adriamycin induced nephrotic syndrome in rats: sequence of pathologic events. *Lab Invest* 46: 16-23, 1982
- 3) Bertani T, Cutillo F, Zoja C, Brogginini M, Remuzzi G: Tubulo-interstitial lesions mediate renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int* 30: 488-496, 1986
- 4) Okuda S, Oh Y, Tsuruda H, Onoyama K, Fujimi S, Fujishima M: Adriamycin-induced nephropathy as a model of chronic progressive glomerular disease. *Kidney Int* 29: 502-510, 1986
- 5) Thoenes W, Rumpelt HJ: The obsolescent renal glomerulus-collapse, sclerosis, hyalinosis, fibrosis. A light and electron microscopical study on human biopsies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 377: 1-15, 1977
- 6) Kriz W, Elger M, Nagata M, Kretzler M, Uiker S, Koeppen-Hagemann, Tenschert S, Lemley KV: The role of podocyte in the development of glomerular sclerosis. *Kidney Int (Suppl 42)* 45: 64-72, 1994
- 7) Kondo Y, Akikusa B: Chronic Masugi nephritis in the rat. An electron microscopic study on evolution and consequences of glomerular capsular adhesions. *Acta Pathol Jpn* 32: 231-242, 1982
- 8) Nagata M, Kriz W: Glomerular damage after uninephrectomy in young rat. II: mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis. *Kidney Int* 42: 148-160, 1992
- 9) Fries JW, Sandstrom DJ, Meyer TW, Rennke HG: Glomerular hypertrophy and epithelial injury modulate progressive glomerulosclerosis in the rat. *Lab Invest* 60: 205-218, 1989
- 10) Rennke HG, Anderson S, Brenner BM: Structural and functional correlations in the progression of kidney disease. In: Tisher CC, Brenner BM (eds), *Renal pathology*, pp 43-65, Lippincott, Philadelphia, 1989
- 11) Rennke HG, Weening JJ: Glomerular permeability and polyanion in adriamycin nephrosis in the rat. *Kidney Int* 24: 152-159, 1989
- 12) O' Donnell MP, Michels L, Kasiske B, Raij L, Keane WF: Adriamycin-induced chronic proteinuria: a structural and functional study. *J Lab Clin Med* 106: 62-67, 1985
- 13) Whiteside C, Prutis K, Cameron R, Thompson J: Glomerular epithelial detachment, not reduced charge

- density, correlates with proteinuria in adriamycin and puromycin nephrosis. *Lab Invest* 61 : 650-660, 1989
- 14) Elema JD, Arends A : Focal and segmental glomerular hyalinosis and sclerosis in the rat. *Lab Invest* 33 : 554-561, 1975
  - 15) Grishman E, Churg J : Focal glomerular sclerosis in nephrotic patients : an electron microscopic study of glomerular podocytes. *Kidney Int* 7 : 111-122, 1975
  - 16) Gabbert H, Toenes W : Formation of basement membrane in extracapillary proliferates in rapidly progressive glomerulonephritis. *Virchows Arch B Cell Pathol* 25 : 256-269, 1977
  - 17) Choen AH, Mampaso F, Zamboni L : Glomerular podocyte degeneration in human renal disease, an ultrastructural study. *Lab Invest* 37 : 30-42, 1977
  - 18) Romen W, Schultze B, Hempel K : Synthesis of the glomerular basement membrane in the rat kidney : autoradiographic studies with the light and electron microscope. *Virchows Arch B Cell Pathol* 20 : 125-137, 1976
  - 19) Olson JL : Focal and segmental glomerular sclerosis. In : Heptinstall RH(ed), *Pathology of the kidney*, 4th ed, pp 821-824, Little, Brown and Company, Boston, Toronto, London, 1992
  - 20) Kashgarian M, Sterzel RB : The pathobiology of the mesangium. *Kidney Int* 41 : 524-529, 1992
  - 21) Rosenblum ND : The mesangial matrix in the normal and sclerotic glomerulus. *Kidney Int [Suppl 45]* 45 : 73-77, 1994
  - 22) Fauser LS, Michael AF : Antigens of the human glomerular basement membrane. *Springer Semin Immunopathol* 9 : 317-339, 1987

(8. 9. 10 受稿)