

総説

Mesangiolytic の歴史 —日本における研究業績を中心に—

信楽園病院病理

森田 俊

はじめに

Mesangiolytic なる言葉は日本で生まれたと信じている。これは日本にそれなりの学問的背景があったことを示していると思われる。近年はますますアメリカ一辺倒のきらいがあるが、本稿ではアメリカからでは見えない日本裏街道の歴史散策を試みたい。

本文中にはできるだけ実名をあげてその人々の功績を称えたいと思うが、簡略を期し尊称は省略させていただく。しかし、大先輩にあたる諸先生方なので、尊称がついているものとして読んでいただければ幸いである。

第二次世界大戦以前

Mesangiolytic の典型的所見として糸球体の cystic lesion があげられるが、この病変の報告は古く、1913年の Baehr のクロトン油¹⁾、Pearce の rattle snake 毒による実験²⁾での手描きの画で表わされている。

実験的腎炎作製の試みは、まず毒物を用いることから始まり、その一環として蛇毒が用いられたようで、特に現代流に言えば mesangiolytic の結果起こる細胞浸潤、細胞増殖に伴う富核が目され、日本でもハブ毒による実験が数多く繰り返されている。古くは 1902 年に三浦、澄川³⁾、1917 年には鈴木立男(東北大学)の報告⁴⁾があり、写真や図は載っていないが糸球体係蹄の囊腫状拡張の記載がある。

1927 年には青木 豹(九州大学)の報告⁵⁾があり、写真は掲載されていないが記述は詳細正確で、まさに mesangium 細胞(血管外被細胞と記載されている)の増殖や mesangium 領域の拡大を指すと思われる記述がある。これは Zimmermann の mesangium という語の提唱⁶⁾より 6 年も前のことである。とは言っても、これが世界最初の記載ではなく、青木もいくつかの文献を引用しているし、Zimmermann によると、糸球体毛細管間の結合織の存在はすでに 1865 年に Axel Kay という人が指摘しているという⁷⁾が、その後賛否意見が分かれ、決着をみるには 100 年も要することになる。

さらに青木は生体染色を用いて、増えた細胞がカルミン顆粒を摂取することより、血管外被細胞が組織球と同一形態、同一性状を持つようになるとし、間質にも組織球の増殖を認め、糸球体病変と同一意義と解すべきとしている。現在では初期に単球系の細胞が浸潤してくると考えられているが、糸球体病変はやや特異にみえても、間質や肝臓などにみられる病変と同じ機転によると看破している。1970 年代になって近藤洋一郎(千葉大学)が腎炎における単球系細胞の浸潤を強調している⁸⁾が、当時「糸球体として、他の組織と同じ反応があるはずで、腎炎の際単球系細胞の浸潤があっても不思議ではない」とよく話しておられたのが思い出される。

馬杉復三(千葉大学)は、馬杉腎炎のほかに異種蛋白注射を繰り返すと糸球体腎炎や血管炎が起こることを報告している⁹⁾が、そのコントロールとして、卵白やウマ血清を直接腎動脈内に投与した例に cystic lesion のみられ

ることを報告しているが、後で増えてくる細胞は内皮細胞と考えられていたようである。

1950 年代

剖検腎を見ていると、臨床的には関係のありそうなものは捉えられていなくとも、いろいろな症例に少数ながら糸球体の cystic lesion, あるいはその結果と思われる segmental の病変が見られることを知り、mesangiolyis はそれまで考えられていたよりはありふれた病変と思われた。そこで mesangiolyis という言葉は使われていなくとも、その所見と思われるものの記載のある論文を集め review を試み、その際、mesangiolyis なる言葉を作ったのは矢島権八(東京医科歯科大学→日本医科大学)である¹⁰⁾と書いた¹¹⁾。それまでは、欧米では最初の記載は鈴木康之亮らによる 1963 年¹²⁾とされていたが、最近では矢島のほうが最初であると認められてきている¹³⁾。

Mesangiolyis というからには mesangium の存在が前提であるのは当然であるが、アメリカでは前述の鈴木康之亮(慶應大学→Mount Sinai Medical School)の論文¹²⁾が出てからようやく一般に認められるようになったと聞いている。

1970 年頃、「専門医試験のための問題集には腎炎で増殖する細胞はいまだに内皮細胞が正解とされている」とアメリカの友人が嘆いていたのを聞いた覚えがある。それを裏付けるものとして、当時の Robbins の病理学教科書第 3 版(1967 年)では、mesangium 細胞に関しては深部に入り込んだ内皮細胞であるのか、別の細胞であるのかはまだ決着がついていないとされており、腎炎の項では「増殖している細胞が mesangium 細胞である」という記述はない。もう一つの有名な Anderson の教科書でも、1966 年の第 5 版には mesangium 細胞増殖の記載はなく、1971 年の第 6 版になって、腎の章に PAM 染色で有名な Jones が参加して初めて mesangium 細胞増殖が出てくる。

腎の専門書はどうかというと、Allen 著 “The Kidney, Medical and Surgical Diseases” 第 2 版が 1962 年に出ているが、mesangium に関しては否定的意見が述べられている。しかし、1966 年の Heptinstall 著 “Pathology of the Kidney”, 1968 年の分担執筆 “Structural Basis of Renal Disease” では確かなものとして記載されているため、この頃になると専門家の間では常識化していると思われる。

一方の日本では、1959 年に分担執筆による「腎臓病学」が発行されており、解剖、病理の章は前述の矢島権八が担当しているので、言うに及ばず、各論の急性糸球体腎炎は内科の大島研三(日本大学)が執筆しており、mesangium 細胞の増殖を記載している。すでに少なくとも専門家の間では mesangium の存在が認められていたことが窺える。これは戦後間もない日本での腎研究成果の賜であり、なかでも坂口 弘、鈴木康之亮の電顕的研究^{14,15)}、藤本輝夫(大阪市立大学⇄千葉大学)の経時的馬杉腎炎の研究^{16,17)}、矢島権八の PAM 染色による人体例の研究^{18,19)}などが大きく貢献しており、これら 3 グループはともに糸球体発生の研究も同時に行っており、その成果を確固たるものにしていく。矢島は自分の研究室にマイクロトームを持ち込み、自身で薄い切片を作り、PAM 染色の変法を考案して観察していたと伝えられている。これらの業績は英文でも発表されているにもかかわらず、日本で発刊されている雑誌のためか、欧米人に注目されなかったのは残念である。Mesangiolyis に関しても 1956 年の日本語の論文はともかくとして、1961 年の英語で書かれた論文¹⁹⁾は欧米人にも評価して欲しかった。

日本腎臓学会の発足は 1959 年で、学会誌の発刊も同時に行われている。第 1 回総会に岡林 篤(千葉大学)が「日本における腎臓研究のあゆみ—病理から—」と題する記念講演を行っており²⁰⁾、その際、それまでの主だった論文 397 のリストが配布されている。前述の 3 グループ以外にも多数の研究者がいたことが知られる。ちなみにアメリカの腎臓学会の発足は 1967 年、学会誌の発刊は 1990 年である。

糖尿病性糸球体硬化症

時代は遡るが、糖尿病性糸球体硬化症は 1936 年に Kimmelstiel, Wilson によって初めて報告された²¹⁾と一般に信じられている。ところが日本では、すでに 1927 年に東京大学の長与又郎が糸球体病変に目を向け 3 例の報告を行っている²²⁾。その後一門の和久金蔵が 1928 年に 13 例²³⁾、村上倫吉が 1936 年に 18 例に症例を増やして報告している²⁴⁾。このことに関しては戦後 Kimmelstiel のもとで resident となった竹内 正(後の日本大学教授)がこれらの論文のコピーを持って渡米し、priority は日本人にあると主張したといわれる²⁵⁾。しかし、すでに 1941 年の Allen の論文には Kimmelstiel, Wilson の発表と同じ年に村上が 1 例報告していると記載されている²⁶⁾。なぜ 18 例でなく 1 例なのか。長与らは富核や癒着を重視し慢性炎症の結果とみていた。村上もわずかの増殖性変化を伴う変性性変化は糖尿病の多数例にみられたとしたうえで、Kimmelstiel, Wilson のいう intercapillary glomerulosclerosis は 1 例のみにみられたと記載している。長与らのいう“慢性炎”というべき病変としているものは nodular lesion のことを指していると思われるが、記述からはそのイメージはわきにくい感じがするし、何よりも村上自身が自分達のいう病変と Kimmelstiel, Wilson のいう病変とは違うと理解していたと思われる。Allen に日本語の長与の論文は読めなかったとしても、和久の論文をなぜ引用してくれなかったのだろう。和久、村上の論文はドイツ語で書かれているとはいえ、病理学会の抄録のかたちのものである。やはり日本人留学生が教えたものと思われる。その後村上は 27 例に症例を増やし長編の論文²⁷⁾を出しているが、その第 9 例(長与の第 2 例と同一)の写真には典型的な nodular lesion が見られ、長与も観察していたと思われる。この例が前述の intercapillary glomerulosclerosis の 1 例であったのかは不明である。

Kimmelstiel は intercapillary glomerulosclerosis と報告しており、特に nodular lesion という言葉を使っていないし、nodular lesion のみに目を向けていれば病変が intercapillary にあるという結論は出にくかったと思われ、むしろ後にいう diffuse lesion を主として見ていた可能性がある。しかし、その軽いものは加齢によっても起こりうるもので非特異的で、高度になるものが糖尿病に特有な病変と考えたようである。

Diabetic glomerulosclerosis という言葉を最初に使った Spühler らが diffuse mesangial sclerosis という記載もしており²⁸⁾、それ以後糖尿病には nodular lesion と diffuse lesion の 2 つの病変があるといわれるようになり、筆者も二つの異なる機序による病変があり、nodular lesion には層状の構造が見られ、単に diffuse lesion が進行して nodular に見えるものは本当の nodular lesion ではないと信じていた。そんなわけで mesangiolytic と nodular lesion の関係について得意になって書いたところ、reviewer に「nodular lesion の層状構造は一時いわれたことがあるが、nodular lesion の多くにはそんなものは見られず、昔のいわれたことを掘り返されても話にならぬ」と厳しく批判された。確かに層状構造のあるものと diffuse lesion の進行したものと思われるものと共存していることもあり、区別の難しいこともあるが、明らかに構造の異なるものを区別しないということには納得できなかった覚えがある。

糖尿病性腎硬化症と mesangiolytic の関係を示唆する cystic lesion ないし aneurysma の記載は古く、村上もそれらしい記述をしているし、Hüffel²⁹⁾や Allen²⁶⁾も写真を提示している。

糖尿病性腎硬化症における mesangiolytic の記載は欧米では 1978 年の Bloodworth³⁰⁾が最初とされているが、これも矢島権八が 1976 年に英文で発表しており³¹⁾、この矢島論文の謝辞には Bloodworth から材料の提供を受けたと記されており、両者の間に親交のあったことを窺わせ、mesangiolytic についても論じ合ったことがあったかもしれないし、矢島の論文を知っていた可能性もあるが、Bloodworth の論文には矢島のことに関して一言も触れていない。

最近 nodular lesion には mesangiolytic と関連のあるものと diffuse lesion の進行したものの 2 つがあると認められつつあるように思われる³²⁾。

高血糖が mesangial cell の apoptosis を亢進させるという報告がある³³⁾が、このようなことも糖尿病における mesangiolytic と関係しているのであろうか。

分子生物学時代

世はまさに分子生物学の時代に入り、無数の物質名とその機能の複雑さは年老いた形態屋にはとても理解しきれなくなった。

1980 年代に入り、ラットの mesangium 細胞に Thy-1・1 抗原が発見され、これに対する抗体の投与で mesangiolytic から mesangium 増殖性腎炎を起こすことが知られ、しかもヒトの腎炎に最も近いモデルとして盛んに利用されている。この腎炎も筆者の知る限りでは石崎正通(日本医科大学)の 1980 年の報告³⁴⁾が最初と思われ、英語の論文³⁵⁾も Bagchus³⁶⁾と同じ 1986 年にもかかわらず Bagchus の論文が最初のように扱われていることが多い。

細胞と細胞、あるいは細胞と細胞外基質をつなぐ接着分子なるものがあり、細胞内の情報伝達系を動かし生体のさまざまな反応を精密に調節しているという。その接着分子の一つに integrin family があり、それに拮抗する disintegrin というものもあるそうであるが、ハブ毒のアミノ酸配列は disintegrin に特有な配列を持っているという³⁷⁾。また、 $\alpha 8$ integrin 欠乏マウスでは DOCA 投与で高血圧を起こすと mesangiolytic が起きやすいという³⁸⁾。接着分子と mesangiolytic の関係を示す例と思われる。

抗 Thy-1・1 腎炎でもその初期には接着分子の破損があると思われるが、接着分子や基質蛋白はむしろその後の腎炎の経過に大きな役割を果たしているという報告が多い^{39~42)}。

偶然 “Current Opinion in Nephrology and Hypertension” の表紙に糸球体の cystic lesion のようなシェーマが描かれているのを発見、興味をそそられたが、これは platelet-derived growth factor B⁴³⁾やその receptor である PDGF β -receptor⁴⁴⁾が欠損していると mesangium 細胞ができないため、糸球体に特有な血管構造を作れないことを示すものであった。また、laminin $\alpha 5$ の G domain のみの欠損では基底膜もできるし mesangium 細胞も正常なのに、お互いの固着ができないので同様の病変が起きるという⁴⁵⁾。

おわりに

Index Medicus, さらに Pub Med で文献の検索は楽になった。しかしこれらには全世界のあらゆる文献が収録されているわけではないため、アメリカの戦略であるかどうかは別として、アメリカへの一極集中は必然の結果である。これに輪をかけて、最近では impact factor (IF) なるものがもてはやされ、IF の高い雑誌に論文が集中し、三段論法的に IF の高い雑誌に載ったものは良い論文と自他ともに認めようとする傾向にある。

巣状分節性糸球体硬化症の最初の報告などで有名な Rich は、論文を big journal ではなく、所属する Bulletin of Johns Hopkins Hospital に投稿し続けた⁴⁶⁾というが、皆様、Clinical and Experimental Nephrology に投稿する矜持をお持ちであろうか。

アメリカの戦略だから big journal に投稿するのは止めなさいなどとは言わない。journal を占拠するくらいの気構えを持っていただきたいし、日本の業績を紹介することにも心がけていただければありがたいと思っている。

文 献

1. Baehr G. Über experimenteller Glomerulonephritis (Ein Beitrag zur Lehr der Schrumpfniere). *Beitr Pathol Anat* 1913 ; 55 : 545-574.
2. Pearce RM. An experimental glomerular lesion caused by venom (Crotalus adamanteus). *J Exp Med* 1909 ; 11 : 532-540.
3. Miura M, Sumikawa T. Beitrag zur Untersuchung des Schlangengiftes. *Zentralbl Allg Pathol* 1902 ; 13 : 980-986.
4. 鈴木立男. 試験的はぶ毒腎炎. *東北医会誌* 1917 ; 1 : 353-368.
5. 青木 豹. 急性飯匙蛇毒腎炎ニ関スル知見補遺. 特ニ生体染色ニヨル研究. *千葉医会誌* 1927 ; 5 : 526-559.
6. Zimmermann KW. Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere. Weitere Mitteilungen. *Z Mikro-Anat Forsch* 1933 ; 32 : 176-278.
7. Zimmermann KW. Über den Bau des Glomerulus der menschlichen Niere. *Z Mikro-Anat Forsch* 1929 ; 18 : 520-552.
8. Kondo Y, Shigematsu H. Cellular aspects of rabbit Masugi nephritis I. Cell kinetics in recoverable glomerulonephritis. *Virchows Arch B Zellpathol* 1972 ; 10 : 40-50.
9. Masugi M, Sato Y. Über die allergische Gewebsreaktion der Niere. Zugleich ein experimenteller Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteriitis nodosa. *Virchows Arch* 1934 ; 293 : 615-664.
10. 矢島権八. 亜急性細菌性心内膜炎に於ける腎炎. Löhlein 型腎炎の本態観, 新分類法, 化学療法の影響, 尿不全症等の諸問題を中心として. *総合医学* 1956 ; 13 : 951-971.
11. Morita T, Churg J. Mesangiolytic. *Kidney Int* 1983 ; 24 : 1-9.
12. Suzuki Y, Churg J, Grishman E, Mautner W, Dachs S. The mesangium of the renal glomerulus. Electron microscopic studies of pathologic alterations. *Am J Pathol* 1963 ; 43 : 555-578.
13. Laszik Z, Silva FG. Hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic sclerosis (systemic scleroderma). In : Jennette IC et al. (eds) *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5th ed, Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998 ; 1003-1057.
14. Sakaguchi H. Fine structure of the renal glomerulus. *Keio J Med* 1955 ; 4 : 103-118.
15. Suzuki Y. An electron microscopy of the renal differentiation. II. Glomerulus. *Keio J Med* 1959 ; 8 : 129-144.
16. Fujimoto T. Histopathologic study of Masugi nephritis. The nature of development of the glomerular changes. *Acta Pathol Jpn* 1954 ; 4 : 1-19.
17. Fujimoto T. Histopathologic study of diffuse glomerulonephritis. The mode of development of the glomerular changes. *Acta Pathol Jpn* 1954 ; 4 : 49-61.
18. 矢島権八. 腎糸球体の構造. *医学のあゆみ* 1955 ; 20 : 359-378.
19. Yajima G. Pathological anatomical study on glomerulonephritis. *Acta Pathol Jpn* 1961 ; 11 (Suppl) : 317-343.
20. 岡林 篤. 日本における腎臓研究のあゆみ—病理から—. *日腎会誌* 1959 ; 1 : 7-27.
21. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936 ; 12 : 83-97.
22. 長与又郎. 糖尿病の三症例, 殊に脾臓及腎臓の変化. *治療及処方* 1927 ; 88 : 155-163.
23. Waku K. Über die Veränderung der Glomeruli der Diabetesniere. *日病会誌* 1928 ; 18 : 413-416.
24. Murakami R. Beitrag zur Kenntnis der Veränderung des Nierenkörperchens beim Diabetes mellitus. *日病会誌* 1936 ; 26 : 657-664.
25. 竹内 正. 糖尿病性腎病変の最初の記載—長与又郎, 和久金蔵, 村上倫吉の業績—. *Diabetes J* 1977 ; 5 : 83-86.
26. Allen AC. So-called intercapillary glomerulosclerosis—A lesion associated with diabetes mellitus. Morphogenesis and significance. *Arch Pathol* 1941 ; 32 : 33-51.
27. 村上倫吉. 糖尿病腎ノ病理組織学的研究 (殊ニ腎小体ノ変化ニ関スル知見補遺). *東京医会誌* 1941 ; 55 : 529-605.
28. Spühler O, Zollinger HU. Die diabetische Glomerulosklerose. *Deutsch Arch Klin Med* 1943 ; 190 : 321-379.
29. Hüffel R. Eigenartige Glomerulusveränderungen bei benigner Nephrosklerose. *Verh Deutsch Pathol Ges* 1939 ; 31 : 392-397.
30. Bloodworth JMB Jr. A re-evaluation of diabetic glomerulosclerosis. 50 years after the discovery of insulin. *Hum Pathol* 1978 ; 9 : 439-453.
31. Yajima G. A histopathological study on diabetic nephropathy—Light and electron microscopic observations. *Acta Pathol Jpn* 1976 ; 26 : 47-62.
32. Olson JL. Diabetes mellitus. In : Jennette IC et al. (eds) *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5th ed, Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998 ; 1247-1286.
33. Kang BPS, Frencher S, Reddy V, Kessler A, Malhotra A, Meggs LG. High glucose promotes mesangial cell apoptosis

- by oxidant-dependent mechanism. *Am J Physiol* 2003 ; 284 : F455-F466.
34. 石崎正通. ラット腎糸球体 Mesangium における Thy-1・1 抗原の存在について. *アレルギー* 1980 ; 29 : 816-826.
 35. Ishizaki M, Masuda Y, Fukuda Y, Sugisaki Y, Yamanaka N, Masugi Y. Experimental mesangioproliferative glomerulonephritis in rats induced by intravenous administration of anti-thymocyte serum. *Acta Pathol Jpn* 1986 ; 36 : 1191-1203.
 36. Bagchus WM, Hoedemaeker PJ, Rozing J, Bakker WW. Glomerulonephritis induced by monoclonal anti-Thy 1・1 antibodies. A sequential histological and ultrastructural study in the rat. *Lab Invest* 1986 ; 55 : 680-687.
 37. Takeya H, Oda K, Miyata T, Omori-Satoh T, Iwanaga S. The complete amino acid sequence of the high molecular mass hemorrhagic protein HRIB isolated from the venom of *Trimeresurus flavoviridis*. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 16068-16073.
 38. Hartner A, Cordasic N, Klanke B, Müller U, Sterzel RB, Hilgers KF. The $\alpha 8$ integrin chain affords mechanical stability to the glomerular capillary tuft in hypertensive glomerular disease. *Am J Pathol* 2002 ; 160 : 861-867.
 39. Kagami S, Border WA, Ruoslahti E, Noble NA. Coordinated expression of β_1 integrins and transforming growth factor- β -induced matrix proteins in glomerulonephritis. *Lab Invest* 1993 ; 69 : 68-76.
 40. Kagami S, Urushihara M, Kondo S, Hayashi T, Yamano H, Löster K, Vossmeier D, Reutter W, Kuroda Y. Effects of anti- $\alpha 1$ integrin subunit antibody on anti-Thy-1 glomerulonephritis. *Lab Invest* 2002 ; 82 : 1219-1227.
 41. Nakao N, Hiraiwa N, Yoshiki A, Ike F, Kusakabe M. Tenascin-C promotes healing of Habu-snake venom-induced glomerulonephritis. Studies in knockout congenic mice and in culture. *Am J Pathol* 1998 ; 152 : 1237-1245.
 42. Matsumoto K, Hiraiwa N, Yoshiki A, Ohnishi M, Kusakabe M. PDGF receptor- α deficiency in glomerular cells of tenascin-C knockout mice. *Biochem Biophys Res Comm* 2002 ; 290 : 1220-1227.
 43. Leveen P, Pekny M, Gebre-Medhim S, Swolin B, Larsson E, Betsholtz C. Mice deficient for PDGF B show renal cardiovascular and hematological abnormalities. *Genes Dev* 1994 ; 8 : 1875-1887.
 44. Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF β -receptor mutant mice. *Genes Dev* 1994 ; 8 : 1888-1896.
 45. Kikkawa Y, Virtanen I, Miner JH. Mesangial cells recognize the glomerular capillaries by adhering to the G domain of laminin 5 in the glomerular basement membrane. *J Cell Biol* 2003 ; 161 : 187-196.
 46. 重松秀一, 飯高和成, 竹林茂夫, 木原 達. 日本の腎臓研究を振り返る. 3. 基礎編—腎臓病理学の研究. *日腎会誌* 2003 ; 45 : 47-64.