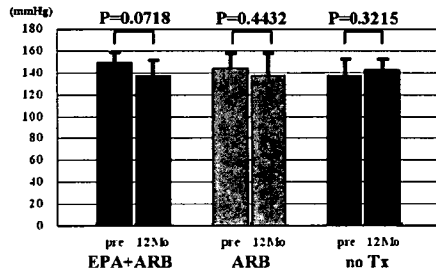


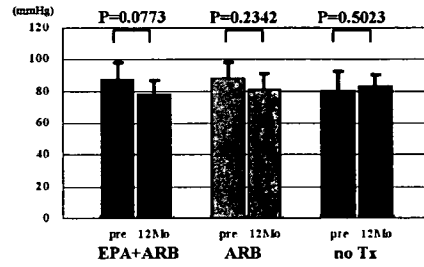
☒ 1

SBP



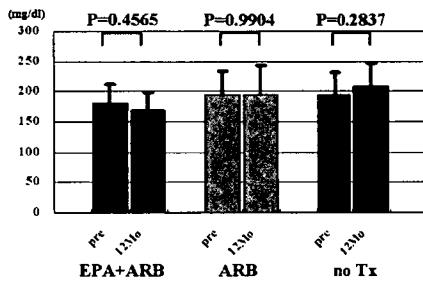
☒ 2

DBP



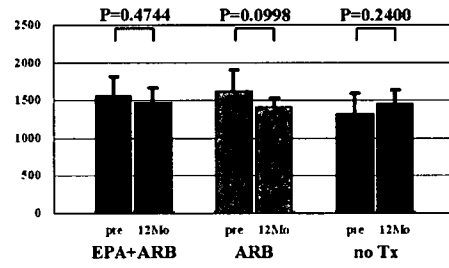
☒ 3

T.Chol



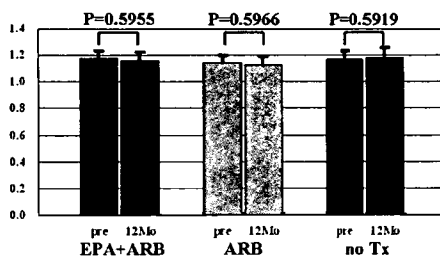
☒ 4

PWV



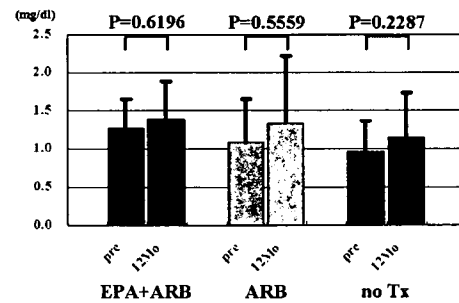
☒ 5

ABI



☒ 6

Cr



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「ADPKD におけるアポリポ蛋白の関与」

研究協力者

帝京大学医学部泌尿器科主任教授 堀江重郎

帝京大学医学部泌尿器科准教授 武藤 智

研究要旨

【目的】アポリポ蛋白は、エステル型コレステロールや中性脂肪などの水に不溶性の脂質を、血液中でリポ蛋白として運搬するのに必須といわれている。実験動物の検討では ADPKD の責任遺伝子の一つである *Pkd1* の遺伝子欠損動物において、アポ A およびアポ C-II の発現が野生型と比べて上昇していることがマイクロアレイを使った実験で報告されているが、ヒト ADPKD でのアポリポ蛋白の関与は不明である。われわれは ADPKD におけるアポリポ蛋白と腎機能について検討したので報告する。【方法】未治療の ADPKD 患者を対象とした。アポリポ蛋白は、アポ A-I、アポ A-II、アポ B、アポ C-II、アポ C-III、およびアポ E の 6 種類を測定した。同時に腎機能は s-Cr、Ccr および腎容量で評価した。また足関節／上腕血圧比 (ankle brachial index: ABI)、脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV) を用いて動脈硬化の検討も行なった。【結果】17 症例に対してのべ 35 回の検討を行なった。年齢中央値 51.5 歳 (27-63 歳)。腎機能は s-Cr 1.03 ± 0.43 mg/dl、Ccr 51.7 ± 48.4 ml/min。アポリポ蛋白は、アポ A-I 136.4 ± 26.7 mg/dl、アポ A-II 26.5 ± 4.4 mg/dl、アポ B 82.6 ± 21.4 mg/dl、アポ C-II 3.3 ± 1.6 mg/dl、アポ C-III 8.7 ± 3.0 mg/dl、およびアポ E 4.2 ± 1.7 mg/dl であった。アポ A-I は 29.4% (5/17 例)、アポ A-II 47.1% (8/17 例)、アポ B 29.4% (5/17 例)、アポ C-II 35.3% (6/17 例)、アポ C-III 41.2% (7/17 例)、およびアポ E 52.9% (9/17 例) に異常値を認めた。88.2% (15/17 例) においていずれかのアポリポ蛋白に異常値を認めた。ABI 1.15 ± 0.06 、PWV 1481 ± 260 cm/s。腎容積は 2633.5 ± 1865.3 cm³。腎機能 Cr とアポリポ蛋白の相関を比較するとアポ C-III のみ相関係数 0.429、 $p=0.0095$ と有意な相関を示した。ABI、PWV また腎容積との有意な相関は示さなかった。【結語】88.2% の ADPKD 症例においていずれかの主要なアポリポ蛋白の異常値を認め、アポ C-III のみが腎機能との有意な相関が認められた。ADPKD 患者におけるアポリポ蛋白作用の関与について報告する。

A. 研究目的

実験動物の検討では *Pkd1* および *Pkd2* の遺伝子欠損マウスでは胎盤および羊水中のアポ

リポ蛋白発現が野生型と比べて亢進していることが報告されている。しかし、ヒト ADPKD でのアポリポ蛋白の関与は不明である。

われわれは ADPKD におけるアポリポ蛋白と腎機能について検討したので報告する。

B. 研究方法

全て未治療の ADPKD 患者 17 例を対象にした。降圧剤、高脂血症治療薬を含めて一切の治療を行っていない。年齢中央値は 51.5 歳 (27-63 歳)。男性 6 例、女性 11 例。

脂質は総コレステロール (Total Cholesterol: T.Chol)、中性脂肪 (Triglyceride: TG)、高比重リポ蛋白 (High-density lipoprotein: HDL-Chol)、アポリポ蛋白は (アポ A-I、アポ A-II、アポ B、アポ C-II、アポ C-III、アポ E) を測定した。腎機能は血中クレアチニン s-Cr、24 時間クレアチニンクリアランス Ccr で評価した。腎容積は全て MRI 簡便法にて計測した。また動脈硬化の指標として足関節/上腕血圧比 (ankle brachial index: ABI)、脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV) を用い、肥満度の指標として Body mass index: BMI を計測した。

C. 結果

腎機能は s-Cr 1.03 ± 0.43 mg/dl (0.50-2.32 mg/dl)、Ccr 51.7 ± 48.4 ml/min (12.3-129.6 ml/min) であった。

MRI 簡便法にて計測した腎容積は 2633.5 ± 1865.3 cm³、血圧は収縮期 132.3 ± 20.7 mmHg、拡張期 85.1 ± 14.3 mmHg であった。脂質では T.Chol 204.2 ± 53.9 mg/dl (138.9-271.2 mg/dl)、TG 125.7 ± 26.3 mg/dl (89.3-180.3 mg/dl)、HDL-Cho 78.7 ± 17.3 mg/dl (60.3-100.6 mg/dl) であった。動脈硬化の指標として ABI 1.15 ± 0.06 、PWV 1481.2 ± 260.1 、BMI 23.0 ± 3.2 kg/m² であった。

アポリポ蛋白はアポ A-I 136.4 ± 26.7 mg/dl、アポ A-II 26.5 ± 4.4 mg/dl、アポ B 82.6 ± 21.4 mg/dl、アポ C-II 3.3 ± 1.6 mg/dl、アポ C-III

8.7 ± 3.0 mg/dl、アポ E 4.2 ± 1.7 mg/dl。アポ E では 9/17 例 (52.9%)、アポ A-II では 8/17 例 (47.1%)、アポ C-III では 7/17 例 (41.2%) に異常値を認め (図 1,2)、88.2% の症例においていずれかのアポリポ蛋白の異常値を認めた。アポリポ蛋白は、腎容積 (図 3)、血圧、ABI、PWV、NMI とはいずれも有意な相関を示さなかったが、アポ C-III が s-Cr のみと有意な相関を示した ($r=0.429$, $p=0.0095$) (図 4)。

D. 考察

核内ホルモン受容体はアポリポ蛋白の転写調節に中心的な役割をはたしていることが知られている。HNF-4 α (hepatocyte nuclear factor 4) もアポリポ蛋白の転写活性を亢進することが知られている。最近、*Pkd1* および *Pkd2* の遺伝子欠損マウスでは胎盤および羊水中の HNF-4 α 発現が野生型と比べて亢進していることが報告された (Allen E, et al. Hum Mol Genetics 15: 11-21, 2006)。他にも ADPKD と核内ホルモン受容体は密接な関係が知られている。我々の検討では、*Pkd1* の遺伝子欠損マウスでは Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) の発現が低下している (図 5)。*Pkd1* ホモ欠損マウス (*Pkd1*^{-/-}) は胎生 14.5 日頃から著しい浮腫、全身出血、顎形成異常、羊水過多を認め胎生致死であった (図 6)。しかし母体に PPAR γ のアゴニストである pioglitazone を経口投与すると、胎生 18.5 日では非投与群 (*Pkd1*^{-/-}) より投与群 (*Pkd1*^{-/-}+pioglitazone) の方が浮腫が軽く、有意に生きている胎仔の数が多かった。また、pioglitazone により *Pkd1*⁺ 胎仔腎臓での嚢胞も未投与群と比べて有意に小さかった (図 7)。このように核内ホルモン受容体と ADPKD の密接な関係から、ADPKD とアポリポ蛋白との関

与も、今後更なる検討が必要と考える。

E. 結論

88.2%の ADPKD 症例においていずれかの主要なアポリポ蛋白の異常値を認め、アポ C-III のみが腎機能との有意な相関が認められた。ADPKD 患者におけるアポリポ蛋白の役割は不明であり、今後更なる解明が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 知的所有権の出現登録状況

特になし

H. 研究発表

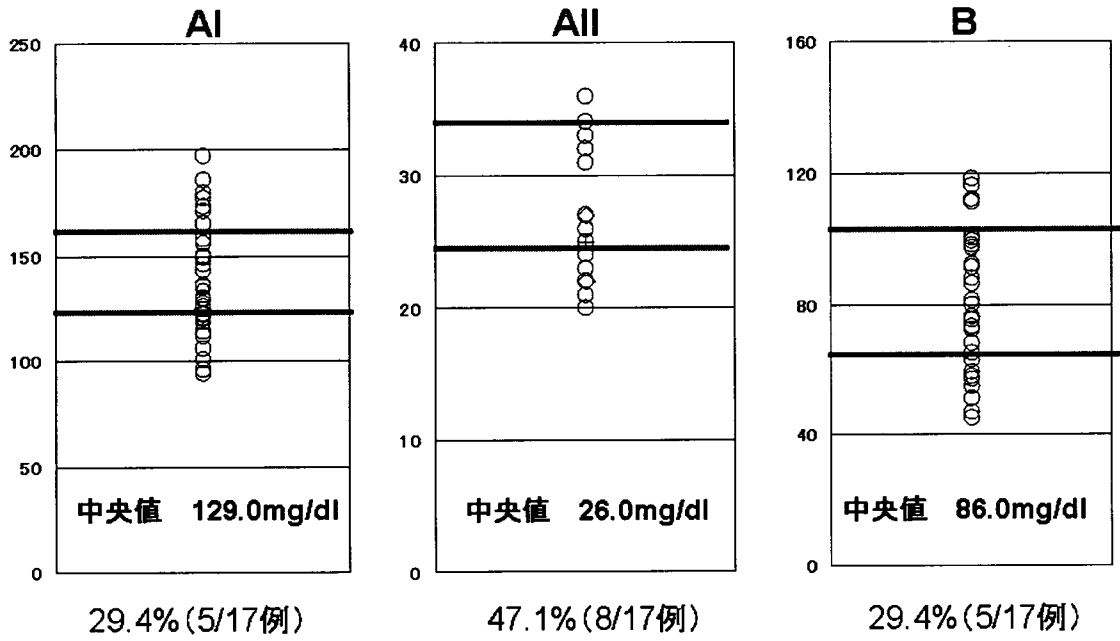
1. 論文発表

1. 武藤 智、堀江重郎・嚢胞性腎疾患・総合臨床（増刊号）・56・466-71・2007
2. 武藤 智、堀江重郎・多発性嚢胞腎・総合臨床（増刊号）・56（6）・2053-6・2007

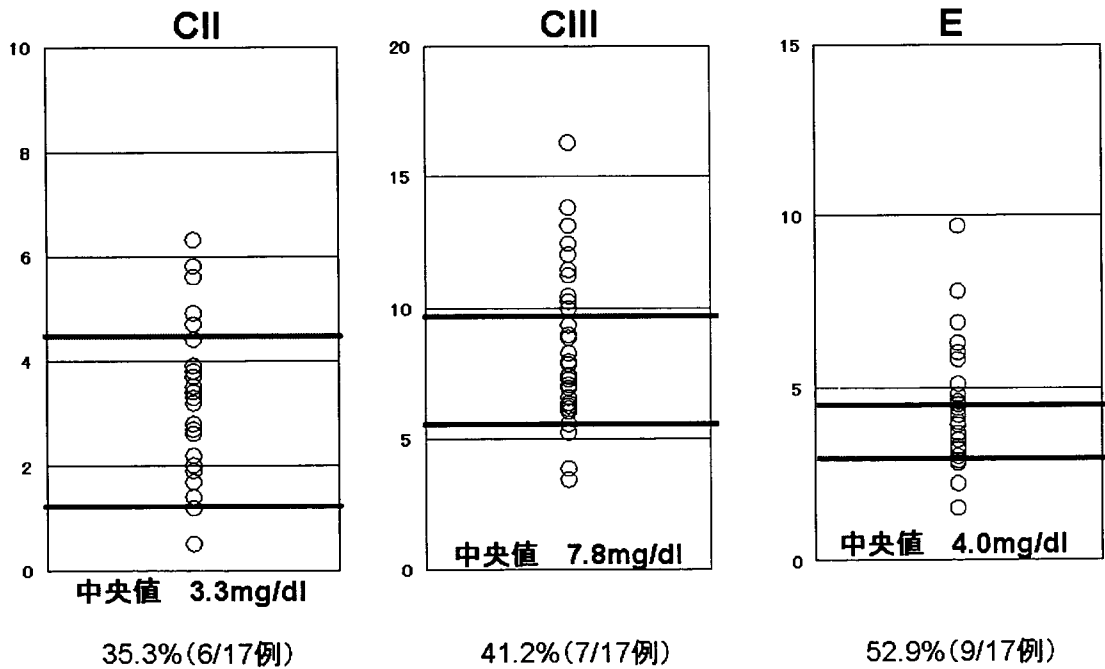
2. 学会発表

武藤 智、常盤紫野、西尾浩二郎、斉藤恵介、吉井 隆、栗原浩司、上山 裕、安田弥子、井手久満、岡田 弘、堀江重郎・ADPKD におけるイコサペント酸および ARB の治療効果・日本腎臓学会・2007

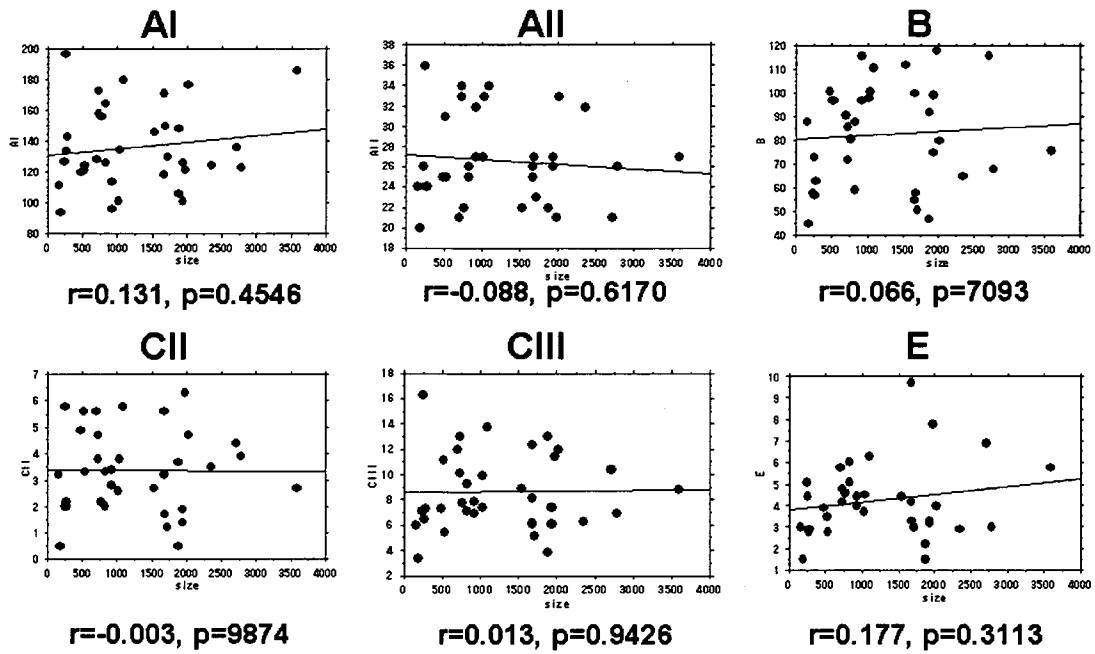
(図1) アポリポ蛋白



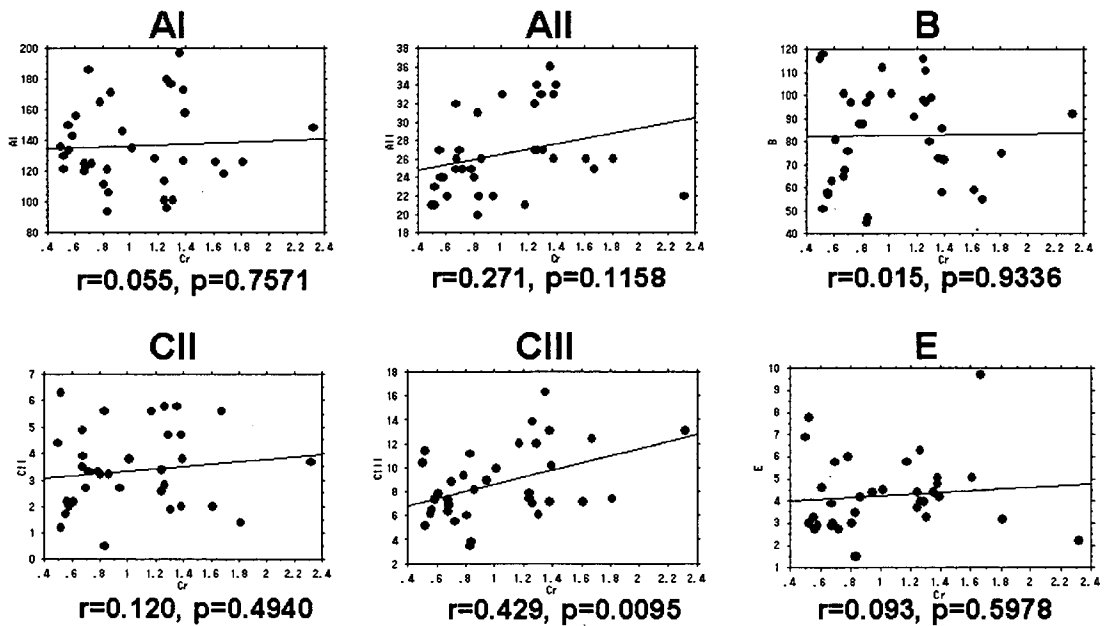
(図2) アポリポ蛋白



(図3) アポリポ蛋白と腎容積

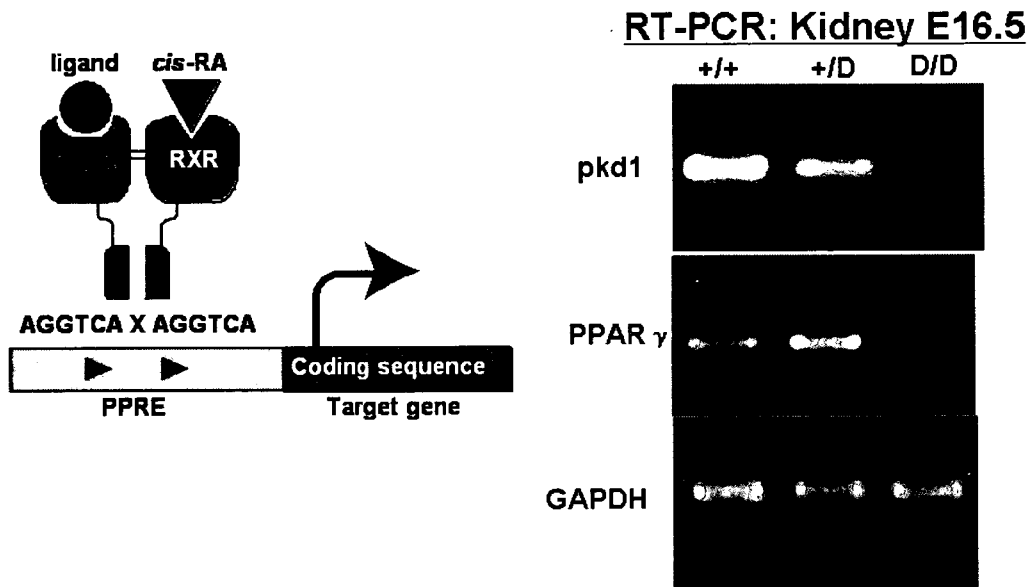


(図4) アポリポ蛋白と腎機能

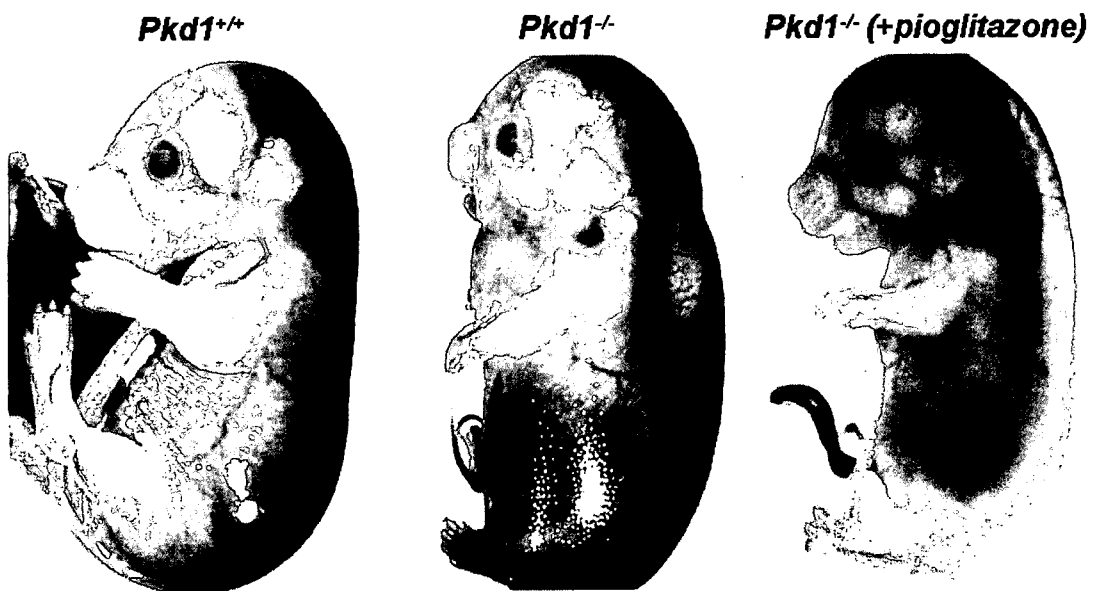


(図5) 多発性嚢胞腎と核内ホルモン受容体

(Peroxisome proliferator-activated receptor γ : PPAR γ)



(図6)

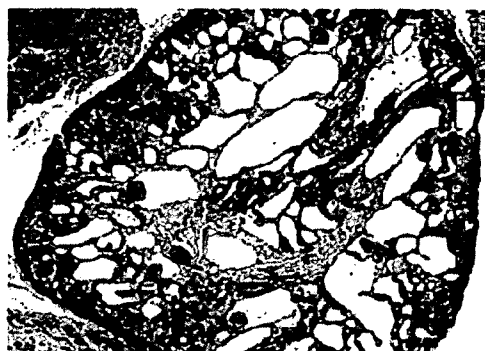


(图7)

Pkd1^{+/+}



Pkd1^{-/-}



Pkd1^{-/-} (+pioglitazone)



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「多発性嚢胞腎における嚢胞発育様式の数量化と腎機能の検討」

研究協力者 五十嵐辰男

所属と役職 千葉大学フロンティアメディカル工学研究開発センター
手術・生体機能支援機器研究部門 教授

研究協力者 納谷幸男

所属と役職 千葉大学大学院医学研究院泌尿器科 助手

研究要旨

多発性嚢胞腎患者のCT画像から嚢胞径、嚢胞個数、腎間質の面積を計測し、血清クレアチニンと比較検討を試みた。嚢胞径の総和と嚢胞の個数は正の相関を示した。血清クレアチニンと相関したのは嚢胞径の総和と嚢胞の個数であり、年齢や残存腎間質面積は有意の相関を認めなかった。嚢胞径総和と血清クレアチニン値の関係は非線形を呈するため、患者を3群に分けることが可能であった。嚢胞径総和が大きく、血清クレアチニン値が上昇している群では嚢胞数と嚢胞径の分布が対数正規分布に近似していた。一方嚢胞径総和が小さく、血清クレアチニン値が正常な群では2峰性の分布を呈した。この差は嚢胞発生速度に起因すると考えられた。以上よりCT画像から、多発性嚢胞腎患者の腎機能の経過を予測することは可能と思われた。

A. 研究目的

多発性腎嚢胞患者の嚢胞の発育は腎機能に大きな影響を与えるが、嚢胞の発育様式には個人差がある。腎機能に関する危険因子を、CT画像から嚢胞発育様式を数量化することにより危険因子の抽出と、腎機能の予後の推測を試みた。

B. 研究方法

多発性腎嚢胞症例の腎単純CT画像のうち、腎茎部の高さのスライスをもちいた。第1例目は腹側から背側に試験線を配し、1スライス全体で計測した（図1）。第2例目

以降は腎の異なる3箇所を任意に抽出し、腹側この範囲で平行な試験線を配し、この線と嚢胞・実質隔壁の交点数、および交点による線分の長さを嚢胞径と実質幅として計測した（図2）。

この計測にもちいた解析ソフト「KidneyAnalysis3」は試験線上の輝度をヒストグラムで表示し、カットオフ値より高輝度の部位を残存実質、低輝度の部位を嚢胞として線分の長さ、個数を計算するようにデザインした。嚢胞部と、腎実質部の判別を行うカットオフ値は、あらかじめ各症例での腎実質部の輝度の中央値と嚢胞部の

輝度の中央値を設定し、両者の平均値をカットオフ値とした。

研究には2重に匿名化し、暗号化ソフトをもちいて暗号化し、1台の記録媒体で管理している過去の多発性嚢胞腎のCT画像を用いた。血清クレアチニン値はCT画像撮影時に近い時期に採取した値を用いた。

C. 結果

表1に計測した血清クレアチニン、嚢胞径総和、腎実質径総和、嚢胞数の範囲を示した。嚢胞径と嚢胞数は有意な相関を示した ($r_s=0.802, p=0.003$) (図3)。

表2に血清クレアチニン値と各因子との関係を示した。血清クレアチニンと有意な相関を示したのは、嚢胞径総和と嚢胞数であり、年齢、腎実質径総和は関連性を認めなかった。

図4に血清クレアチニン値と嚢胞径総和の散布図を示した。嚢胞径総和と血清クレアチニン値との関係は非線形であり、この2変数から3群(A群:クレアチニン値上昇、嚢胞径総和が大きい、B群:クレアチニン値正常、嚢胞径総和が大きい、C群:クレアチニン値正常、嚢胞径総和は小さい)に分類することが可能であった。

各群ごとに嚢胞の数と大きさをグラフに示した(図5~7)。A群では全例が対数正規分布に近似した分布曲線を描いており、類型化可能と思われた。一方C群では中程度以上の大きさの嚢胞数が多く、このため分布が2峰性を呈していた。B群では、A群とC群に類似な症例が混在していた。

D. 考察

今回のCTの輝度をもちいた計測結果は

以下の点で臨床所見と整合性があると思われた。1. 腎が嚢胞により巨大化した後に急速に機能低下をきたすという結果と符合する。2. 腎機能と嚢胞全体積が逆相関するが、残存腎実質全体積は関連性が乏しい。

今回の結果で興味深いのは、嚢胞の数と大きさの分布に2つのパターンが認められたことである。このパターンを決定する因子は、嚢胞の発生速度と、嚢胞発育速度である。嚢胞の発育速度を症例ごとに一定とすると、A群は一定の発生速度を有することになる。一方C群では嚢胞の発生速度が一定でないか、A群よりかなり遅いことが考えられる(図8)。

今後遺伝子的解析との整合性を経緯等する必要がある。

E. 結論

CT画像の断面から嚢胞の発育様式の数量化は可能と思われた。嚢胞の大きさと数の分布曲線から、腎機能に関しての層別化が可能と考えられた。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 知的所有権の出現登録状況

嚢胞腎画像解析ソフト「KidneyAnalysis3」
著作権

H. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
班会議研究発表会 (本テーマを発表)

図1. CT画像の輝度による嚢胞計測

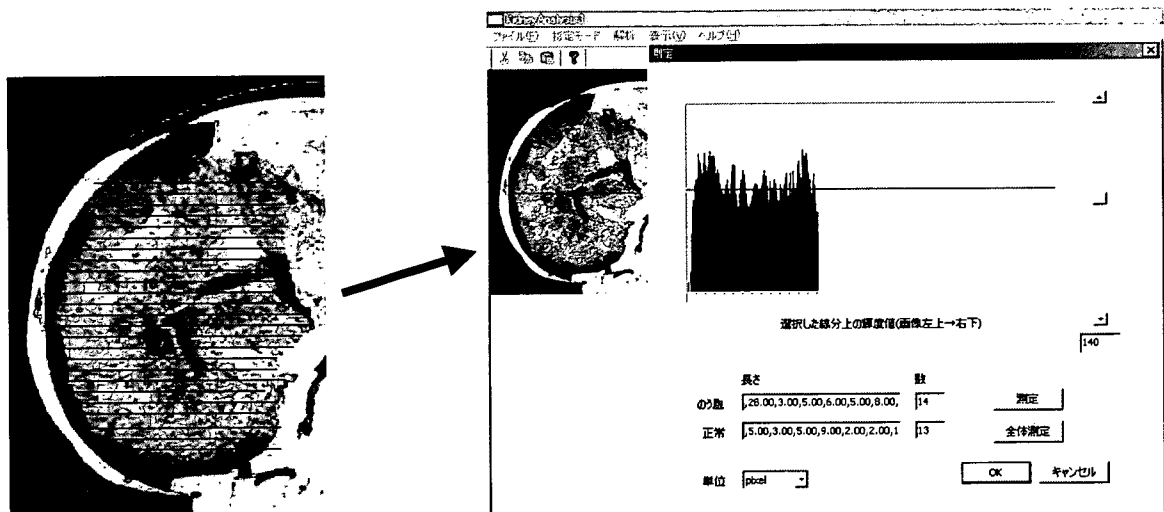


図2. 任意の部位における嚢胞径総和、腎実質径総和、嚢胞個数計測

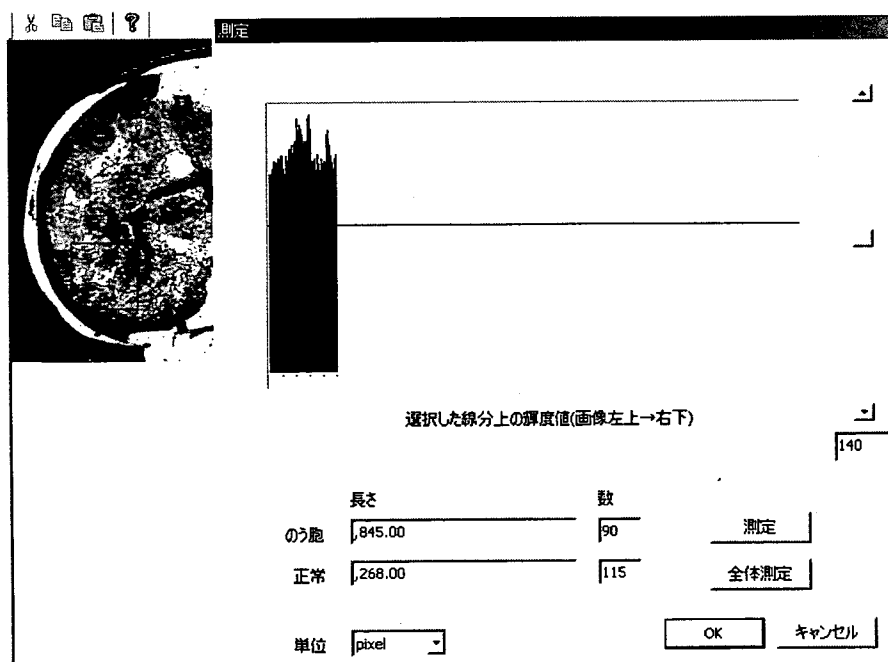


表1. パラメーターの分布

| 項目 | 範囲 | 中央値 |
|----------|-----------|------|
| 血清クレアチニン | 0.84～9.88 | 1.12 |
| 嚢胞径総和 | 602～3069 | 2500 |
| 腎実質径総和 | 1711～3029 | 2002 |
| 嚢胞数 | 77～561 | 409 |

図3. 嚢胞径総和と嚢胞数

• $r_s=0.802$ $p=0.003$

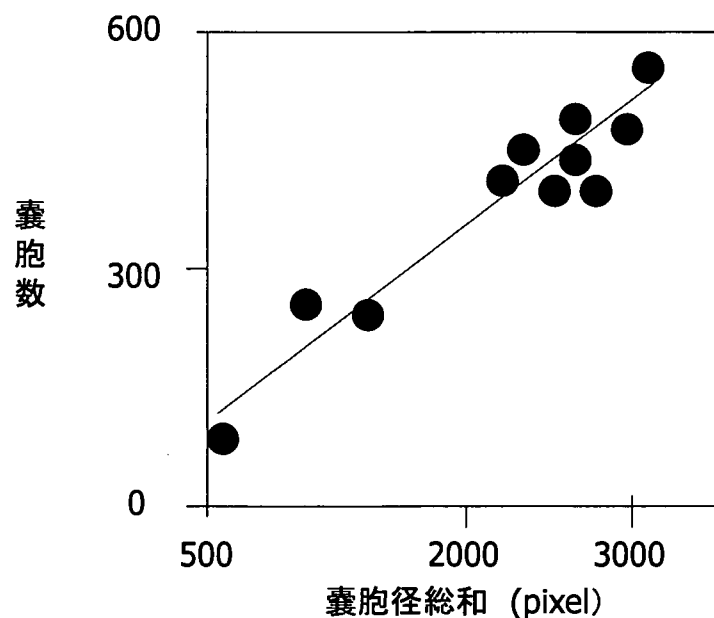


表2. 血清クレアチニンとの関係

| 項目 | r_s | p |
|--------|--------|--------|
| 年齢 | -0.128 | n.s. |
| 嚢胞径総和 | 0.855 | 0.0008 |
| 腎実質径総和 | 0.391 | n.s. |
| 嚢胞数 | 0.720 | 0.0125 |

図4. 血清クレアチニン値と嚢胞径総和

• 3群に分類

– A群

- 嚢胞全体積が大
- 腎不全

– B群

- 嚢胞全体積が大
- 腎機能正常

– C群

- 嚢胞全体積は小
- 腎機能正常

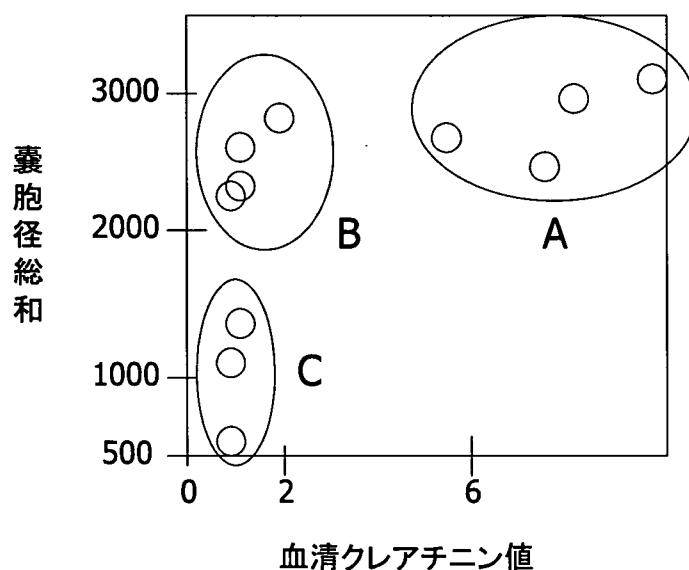


図5. A群の嚢胞径分布様式

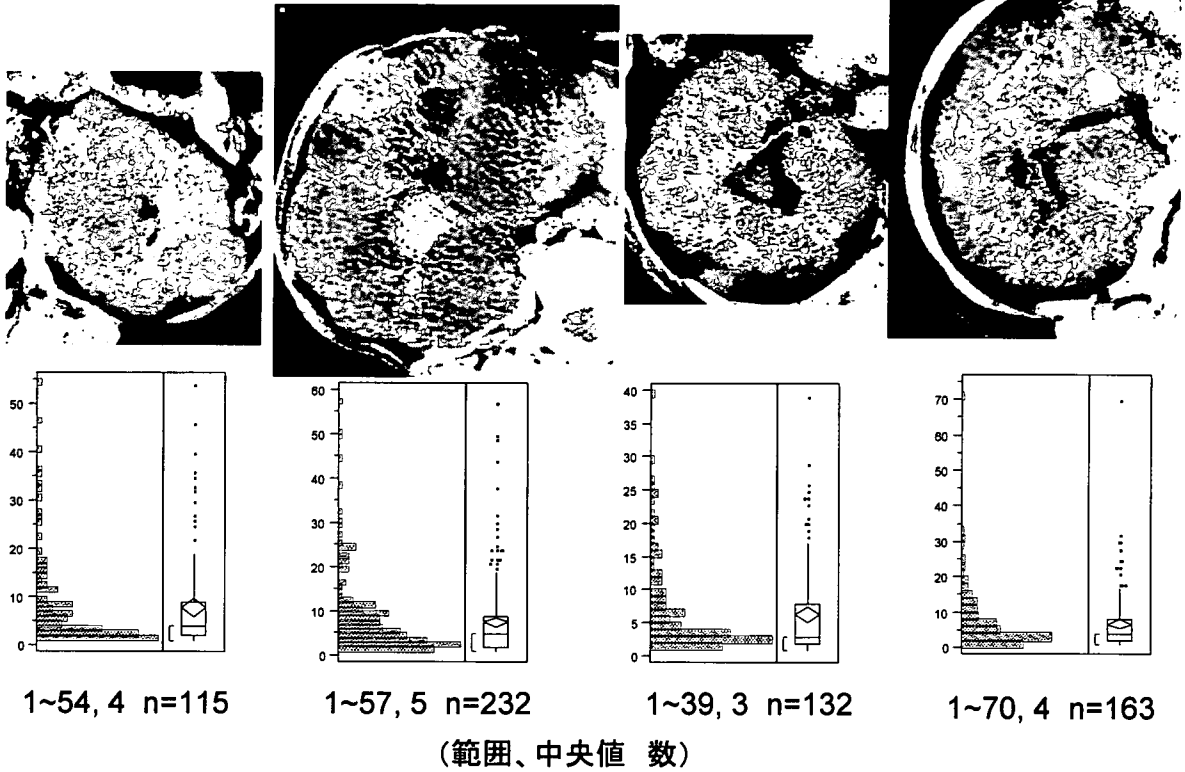
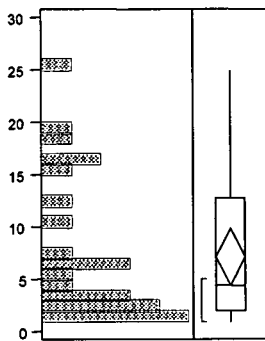
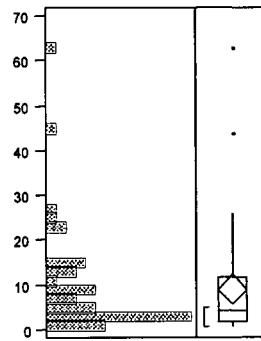


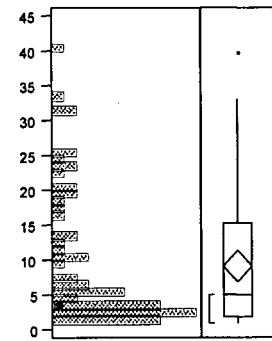
図6. C群の囊胞径分布様式



1~25, 4.5 n=26



1~63, 4.5 n=48



1~40, 5 n=68

(範囲、中央値 数)

図7. B群の嚢胞径分布様式

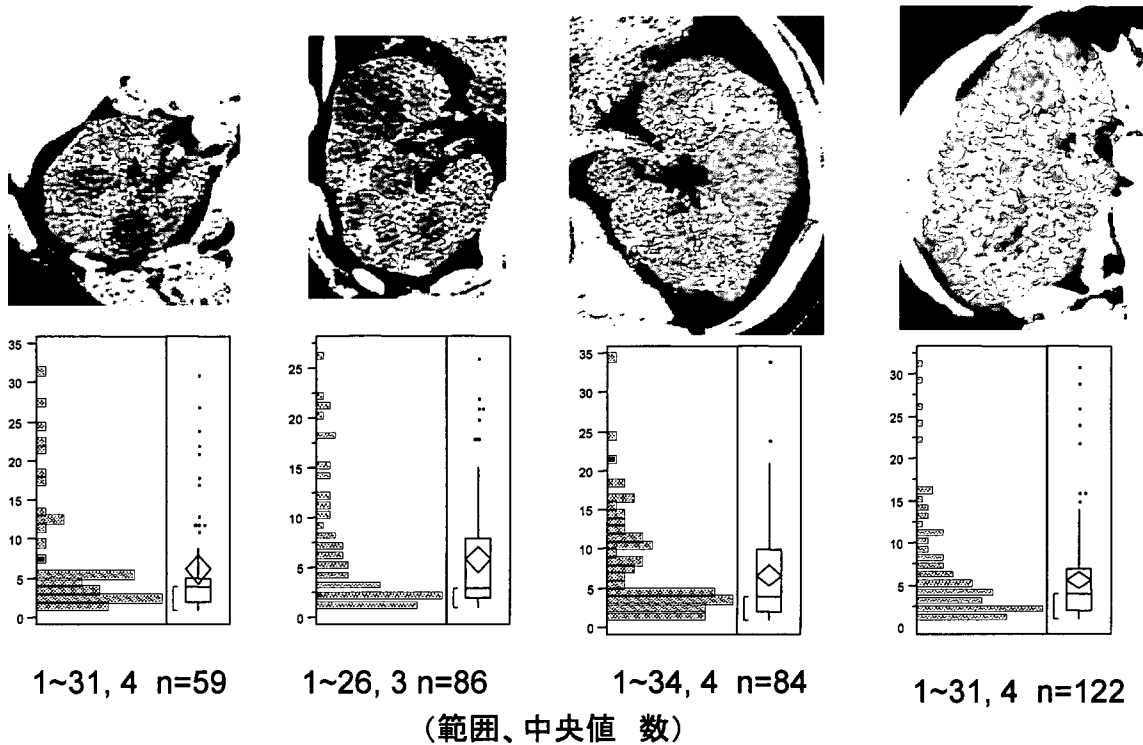
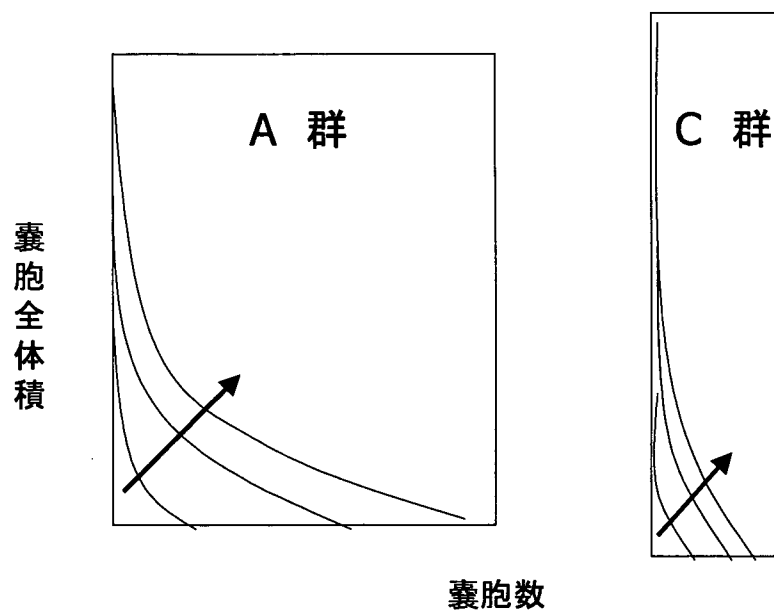


図8. 仮説と嚢胞発生モデル



「CT 画像での嚢胞発生パターン数量化（周波数情報の抽出）による多発腎嚢胞層別化の検討」

研究協力者 五十嵐辰男

所属と役職 千葉大学フロンティアメディカル工学研究開発センター・教授

研究要旨

CT画像から抽出できる多発腎嚢胞の嚢胞発生パターンの数量化を、Wavelet解析により試みた。腎莖部を通る断面のCT画像をラプラシアンフィルタで輪郭を抽出し、Wavelet変換を行った。任意の低周波・高周波成分それぞれ8種類の分散を検討したところ、腎機能良好の症例と廃絶した症例の比較では3~5種類の周波数で差が認められた。これらの周波数が腎機能の予後についての層別化における候補と思われる、症例を増やして検討したい。

A. 研究目的

多発腎嚢胞の発生パターンの腎機能に関するリスクについて検討した。われわれはこれまでCT画像上の任意の部位を抽出し、輝度の変化を嚢胞発生指標として検討してきた。この手法は内視鏡画像にも応用できることがわかり、新たな内視鏡画像解析法を提示することができたが、腎嚢胞を腎実質から判別する点で客観性が乏しい欠点があった。今回腎嚢胞の発生パターンを周波数情報とする方法の、モデルとしての妥当性の検証を試みた。

B. 研究方法

多発性腎嚢胞症例のうち、腎機能が正常な患者と、廃絶した患者のCT画像の、腎莖部の高さのスライスをもちいた。腎実質部の画像からラプラシアンフィルタを用いて輪郭を抽出し（図1）、Wavelet変換を行

い（図2）、出現する周波数のばらつきから、症例の判別に有用と思われる周波数の抽出を試みた。計算にはMatlabを用いた。

（研究の倫理面への配慮）

CT画像はカルテ番号の一部で標識し、これを2重に暗号化して記録媒体に記録しているので、個人情報漏えいする危険性は極めて低い。

C. 結果

図3. に高周波成分および低周波成分別の分散を示した。図4は検討した64種類の周波数のうち、腎機能の良好な症例と、廃絶した症例の比較だが、3~5種類の周波数で差が認められ、これらが判別のための候補と思われた。

D. 考察

CTやMRI画像から、嚢胞出現パターンの数値化は可能であり、症例毎に特定領域で分散に差が認められたことから、腎機能の予後について症例の層別化は可能と思われる。今後正常腎での解析や、同一症例の複数の腎部画像での再現性などを検討する必要がある。

このような手法は肝硬変や、腎癌のような、ある程度の体積をもった病変の性状診断にも応用可能と思われる。

E. 結論

CT画像から、嚢胞出現パターンの周波数解析により、腎機能の予後を推定することは可能と思われる。本手法は新たな画像解析に結びつくと考えられる。

F. 健康危険情報

該当する健康危険情報なし。

G. 知的所有権の出現登録状況

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

Igarashi T, Makino H, Nakaguchi T, Miyake Y. A new laparoscopic system designed to electrically track targets. Jpn J Endourol ESWL, 20, 74-78, 2007.

2. 学会発表

1. Igarashi T, Naya Y. Image displace: Panoramic and 3D Image displaying system for conventional endoscope and laparoscope. 4th East Asian Symposium of Endourology (2007).

2. Igarashi T, Naya Y, Makino H, Hayashi H, Usefulness of electrical stabilization of laparoscopic image and depth perception by movement parallax in laparoscopic surgery. SAGES2007 (2007).
3. Igarashi T, Naya Y, Makino H, Depth perception by movement parallax for laparoscopic surgery. 25th WCE. (2007)
4. Naya Y, Nakamura K, Araki K, Kawamura K, Kamijima S, Suzuki H, Makino H, Ichikawa T, Igarashi T. The efficacy of panoramic view for novice in laparoscopic nephrectomy. 25th WCE. (2007)
5. Igarashi T, Naya Y, Nakamura K, Araki K, Yamanishi T, Makino H, Ichikawa T. An opened and flattened picture of the ureter and urethra processed from ureteroscopy or cystoureteroscopic video image. 25th WCE. (2007)
6. Igarashi T, Osa Y, Suzuki S, Naya Y. Three-dimensional image of the urethroscope for detection of the posterior urethral stricture. Taiwan Urological Congress. (2007).
7. 五十嵐辰男、納谷幸男、大西哲郎、長雄一、阿波祐輔、山西友典、市川智彦、丸岡正幸。内視鏡全体画像による新しい尿路画像診断法の提唱。第72回日本泌尿器科学会東部総会(2007年)。

図1. 輪郭の抽出

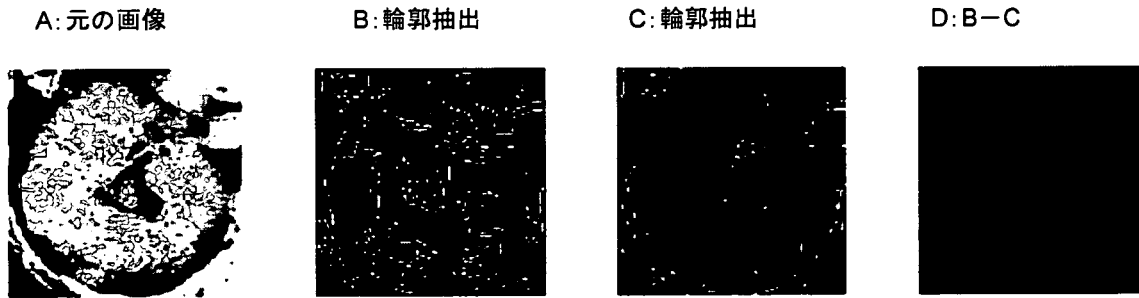


図2. 輪郭のWavelet解析

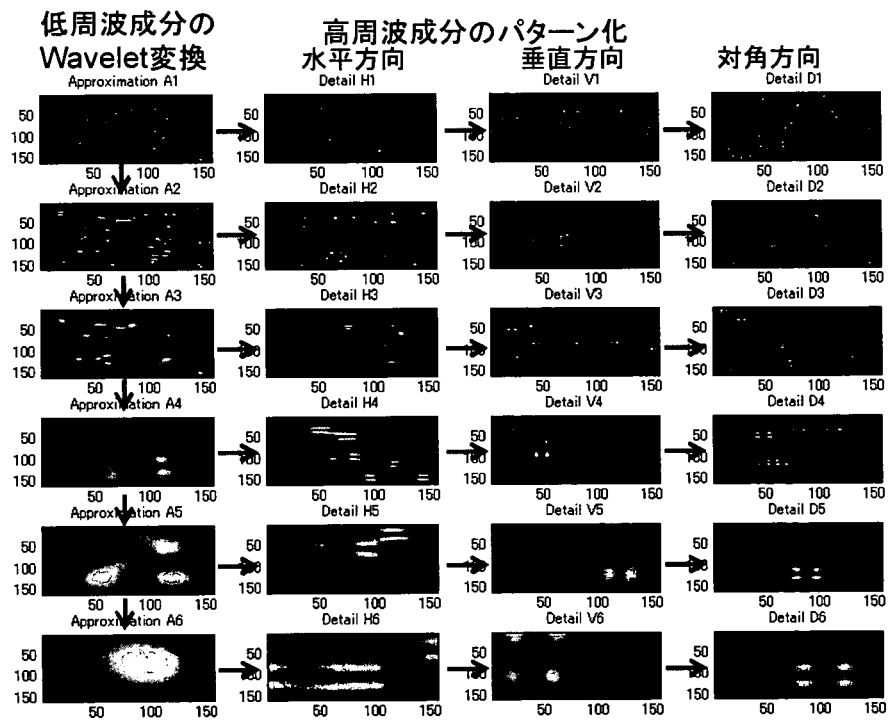


図3. 分散の表示

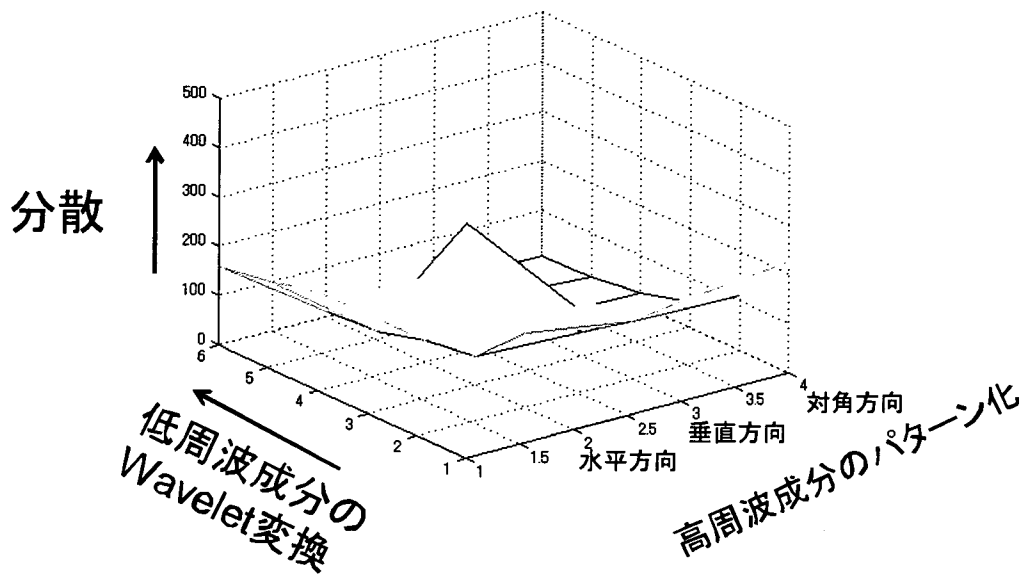
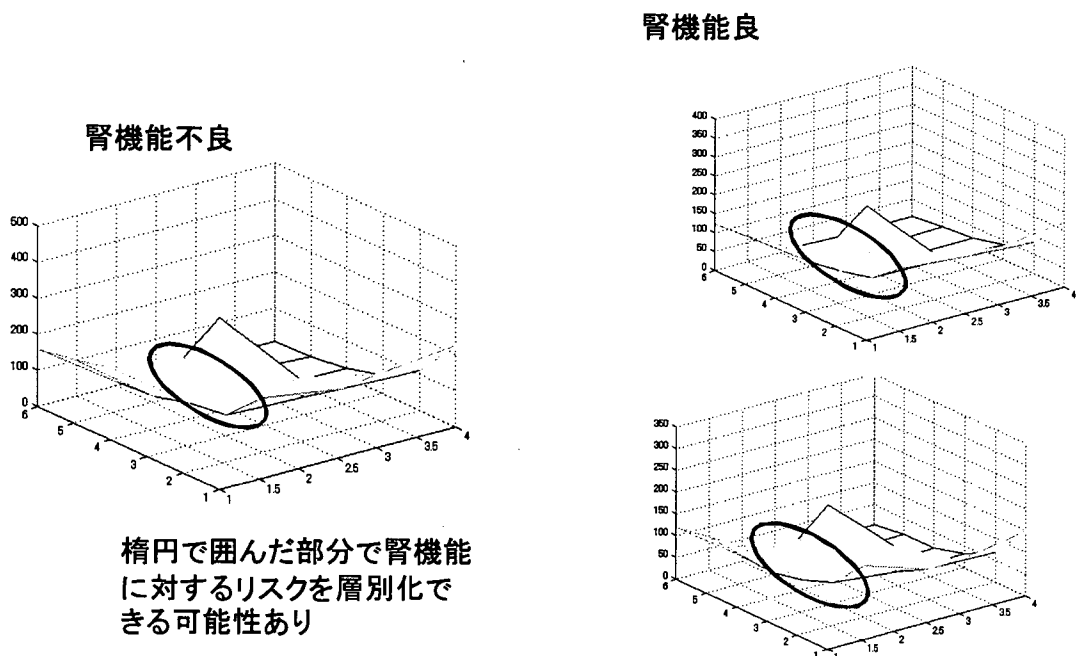


図4. 症例毎の分散表示



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）